

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 057 115

A2

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 82400025.1

(22) Date de dépôt: 08.01.82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 J 41/00

C 07 J 43/00, C 07 J 51/00

C 07 J 63/00, C 07 J 71/00

A 61 K 31/565, A 61 K 31/57

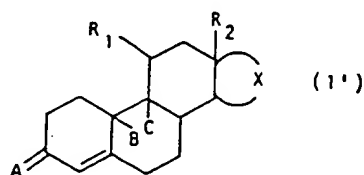
A 61 K 31/58

(30) Priorité: 09.01.81 FR 8100272

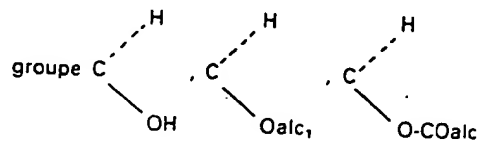
(43) Date de publication de la demande:  
04.08.82 Bulletin 82/31(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF  
35, boulevard des Invalides  
F-75007 Paris(FR)(72) Inventeur: Teutsch, Jean Georges  
Résidence Lavoisier Bât. 3 3, rue Lavoisier  
F-93500 Pantin(FR)(72) Inventeur: Costerousse, Germain  
10, rue des Réservoirs  
F-94410 Saint Maurice(FR)(72) Inventeur: Philibert, Daniel  
16, rue Chevalier  
F-94210 La Varenne Saint Hilaire(FR)(72) Inventeur: Deraert, Roger  
23, Allée Jean-Baptiste Clément  
F-93320 Pavillons Sous Bois(FR)(74) Mandataire: Bourgouin, André et al,  
ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noisy Boîte postale no 9  
F-93230 Romainville(FR)

(54) Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11beta, procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

(57) L'invention concerne les composés (I'):



où R<sub>1</sub> est un radical organique (1-18c), contenant un azote, un phosphore ou un silicium, R<sub>2</sub> un radical hydrocarboné (1-8c), X le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et insaturé C=A un groupe oxo libre ou bloqué ou un

C=N-OH, C=N-Oalc<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>

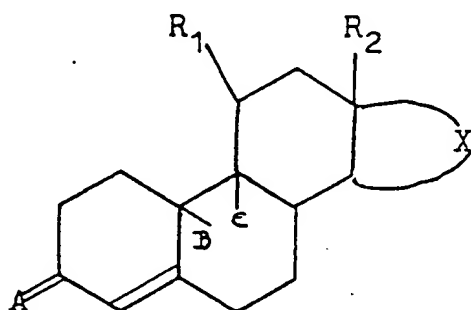
(alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub>, alc<sub>3</sub> = alcoyle (1-8c) ou aralcoyle (7-15c) et B et C forment une double liaison ou un pont époxyde.

L'invention concerne également le procédé et les intermédiaires de préparation des composés (I'), leur application comme médicaments, notamment antigluco corticoïdes et les compositions les renfermant.

Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11 $\beta$ , procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux composés 19-nor stéroïdes ou 19-nor D-homostéroïdes substitués en position 11 $\beta$ , leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires  
5 obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I')



(I')

dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome  
10 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur  
15 d'insaturation, le groupement  $C = A$  en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupe ment  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$  ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Oalc}_1 \end{array}$  ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O-CO-alc}_2 \end{array}$  , un groupe ment

$\text{C=NOH}$ , un groupe ment  $\text{C=NO-alc}_3$  ou un groupe ment  $\text{CH}_2$ ,  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  et  $\text{alc}_3$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe ment aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde.

$\text{R}_2$  représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou butyle.

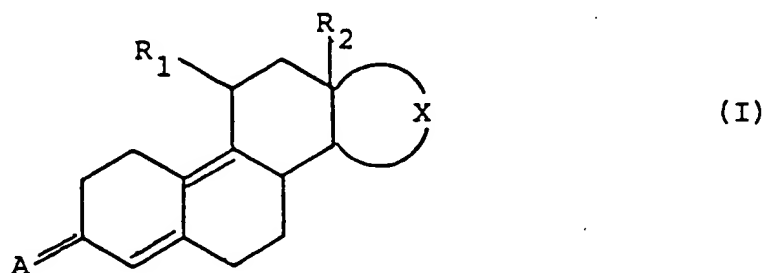
10 Lorsque  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  ou  $\text{alc}_3$  représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Lorsque  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  ou  $\text{alc}_3$  représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

15 X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I'), comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

25 L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I'), telle que définie précédemment, répondant à la formule (I) :

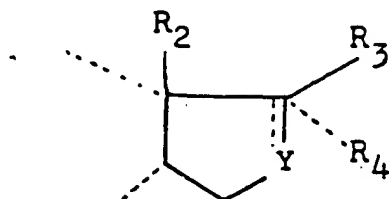


dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , X et A sont définis comme précédemment.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I'), pour lesquels  $\text{R}_2$  représente un radical méthyle.

L'invention a tout spécialement pour objet les compo-

sés de formule (I), pour lesquels X représente le 0057115  
reste d'un  
cycle de formule :



dans lequel R<sub>2</sub> conserve la même signification que précédemment,  
5 le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle

d'une double liaison, Y représente un radical  $\left[ \begin{matrix} R_5 \\ C \\ R_6 \end{matrix} \right]_n$  dans lequel

n représente le nombre 1 ou 2, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydro-  
gène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de car-  
bone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8  
10 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14  
atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à  
15 atomes de carbone, R<sub>6</sub>, identique ou différent de R<sub>5</sub>, peut  
prendre l'une des valeurs indiquées pour R<sub>5</sub> et peut égale-  
ment représenter un radical hydroxyle, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques  
15 ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un  
radical OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub>, alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> représentant un radi-  
cal alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle  
renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle  
ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radi-

20 cal  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-CH_2OH \end{matrix}$ , soit un radical  $-COCH_2OCOalc_6$ , dans lequel alc<sub>6</sub>  
représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de car-  
bone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant  
de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO<sub>2</sub>H ou  
CO-CO<sub>2</sub>alc<sub>7</sub> dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfer-

25 mant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical  $\begin{matrix} H \\ | \\ -C=O \end{matrix}$ , soit un  
radical  $\begin{matrix} NHalc_8 \\ | \\ -C=O \end{matrix}$ , dans lequel alc<sub>8</sub> représente un radical alkyle  
renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle  
renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N,

soit R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un radical  $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ HC-O \\ | \\ -C- \\ | \end{matrix} \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$  dans lequel Z<sub>1</sub>



représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et  $Z_2$  un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$R_5$  est de préférence différent de  $R_6$ .

- 5        Lorsque  $R_5$  ou  $R_6$  représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque  $R_5$  ou  $R_6$  représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

- 10       Lorsque  $R_5$  ou  $R_6$  représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthyne ou propyne.

Lorsque  $R_5$  ou  $R_6$  représente un radical aryle ou aralkyle, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

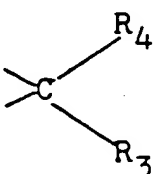
- 15       Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical  $Oalc_4$  ou  $OCOalc_5$ ,  $alc_4$  et  $alc_5$  représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

- 20       Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

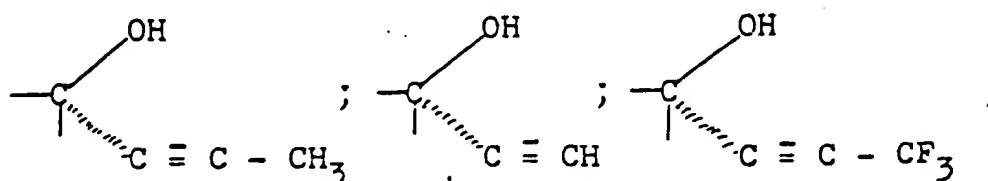
- Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical  $-C\equiv CH$ , ou  $-C\equiv C-alc_9$ ,  $alc_9$  représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, 25 isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

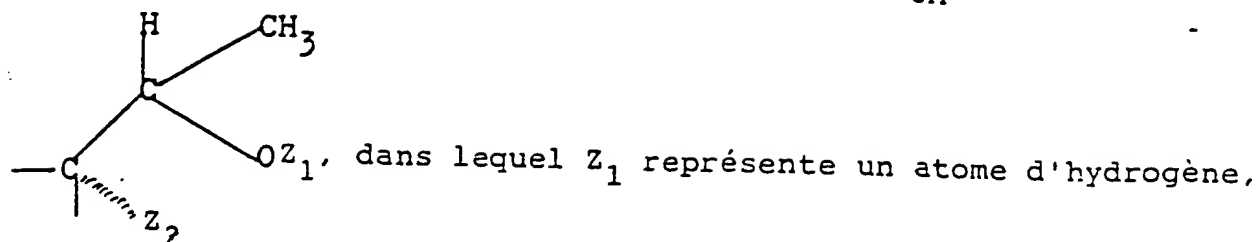
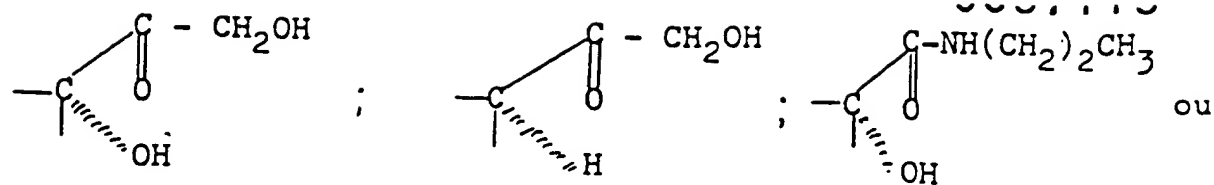
$Alc_6$ ,  $alc_7$  et  $alc_8$  représentent de préférence une des valeurs préférentielles de  $alc_4$  ou  $alc_5$ .

- Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  sont différents sauf dans le cas où  $R_3$  et 30  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical , on

peut citer les radicaux :





un radical alkyle renfermant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyl renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical acétyloxy ou benzoyl et  $Z_2$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I') pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et  $n$  est égal à 1, ainsi que les composés pour lesquels  $C=A$  représentent un groupement oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I') pour lesquels  $R_1$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut citer les radicaux 3,4-ou 2-pyridyle, les radicaux thiazolyle ou pipéridinyle.

On peut également citer comme composés préférés de l'invention, les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement

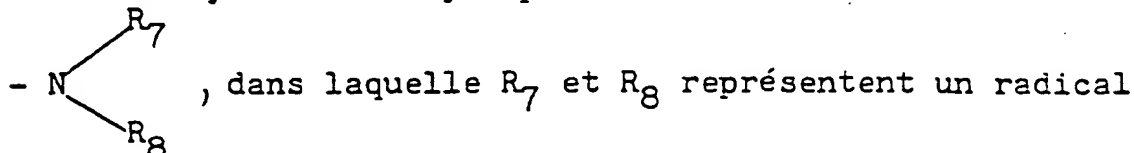
0057115

substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

- 5 Lorsque  $R_1$  représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, substitué par un radical alkyle, il s'agit le plus souvent d'un hétérocycle substitué par un radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut  
10 citer également les composés, pour lesquels  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



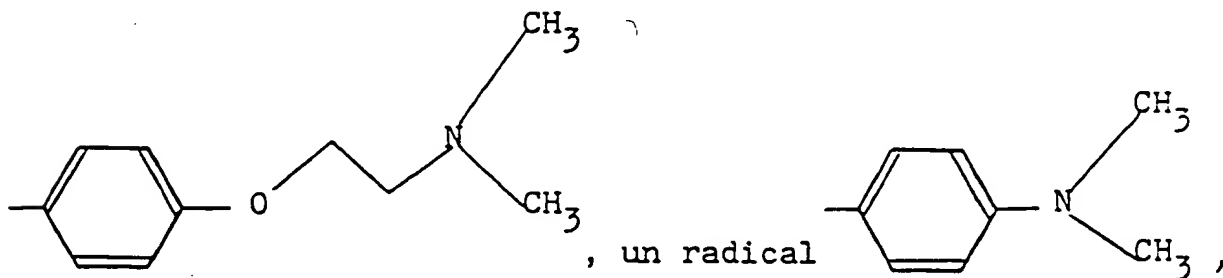
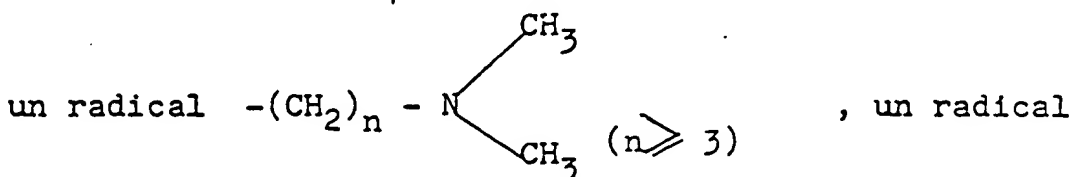
alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical  
15 alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéro-atomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

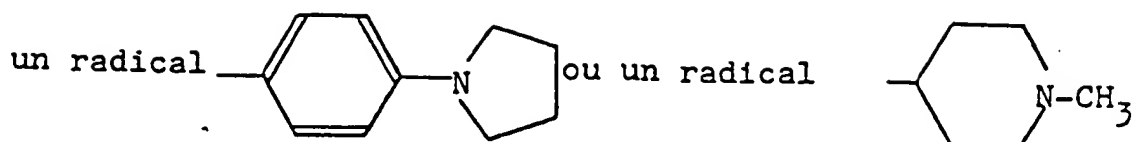
Par radical alkyle, on entend de préférence l'un des radi-  
20 caux mentionnés ci-dessus.

Par radical aryle ou aralkyle, on entend de préférence le radical phényle ou benzyle.

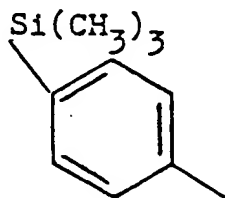
Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus.

- 25 L'invention a tout spécialement pour objet les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,





L'invention a également en particulier pour objet les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical



5 Parmi les composés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels  $R_1$  comporte un atome d'azote oxydé, ainsi que ceux dans lesquels B et C forment ensemble un pont époxy.

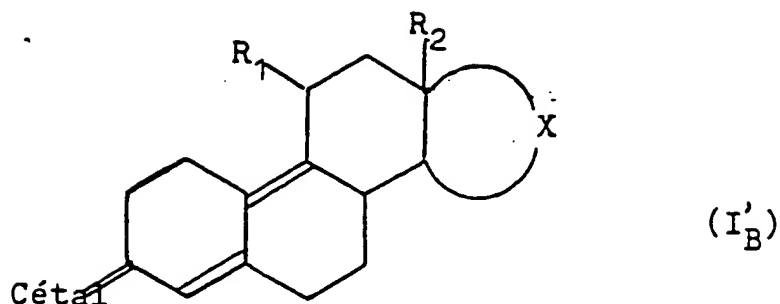
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut tout naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et notamment les composés des exemples 1, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 28 et 29.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique; ils possèdent en particulier une remarquable activité antiglucocorticoïde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

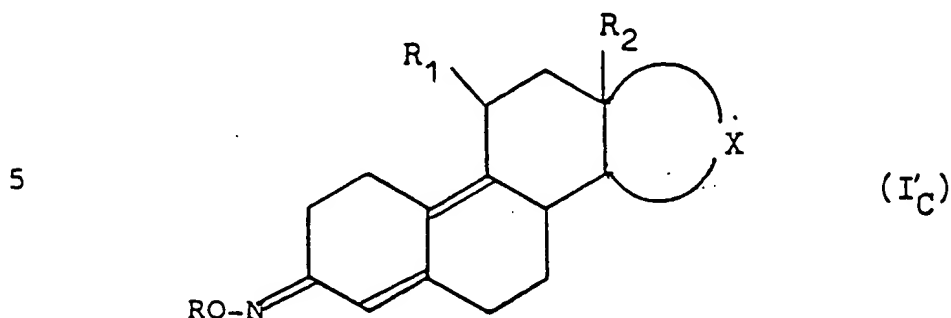
L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possè-

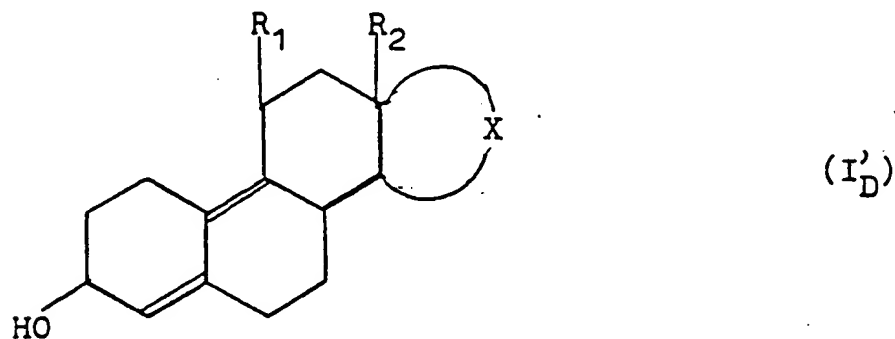


soit à l'action de l'hydroxylamine  $\text{NH}_2\text{OH}$  libre, ou bloquée sous forme  $\text{NH}_2\text{-O-alc}_3$  dans laquelle  $\text{alc}_3$  conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I'<sub>C</sub>)

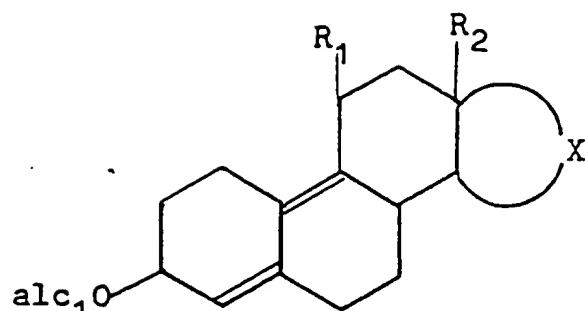


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $\text{alc}_3$ ,

soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone en 3, pour obtenir le composé de  
10 formule (I'<sub>D</sub>)

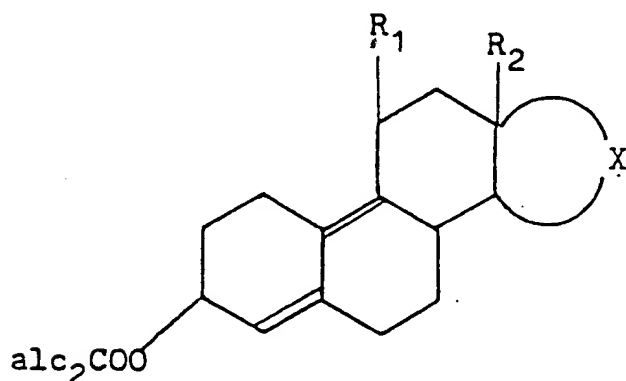


que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical  $\text{alc}_1$  pour obtenir un composé de formule (I'<sub>E</sub>)



(I'E)

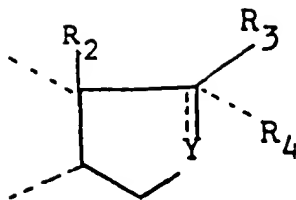
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement  $\text{CO alc}_2$  dans lequel  $\text{alc}_2$  conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule 5 (I'F)



(I'F)

ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel  $\text{C}=\text{A}$  représente un groupement  $\text{CH}_2$  et, composé de formule (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11 $\beta$  un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical  $\text{R}_1$  ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical  $\text{R}_1$  et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, des produits de formule (I') pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :



dans lequel  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y et le trait pointillé en 16-17 sont définis comme précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé,  
 5 l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène; mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide  
 10 chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

L'agent de céatalisation est de préférence un alcool ou un dialcool en présence d'un acide organique, comme par  
 15 exemple l'acide oxalique ou l'acide paratoluènesulfonique.

L'agent de réduction de la fonction cétone est de préférence un ———— hydruure de métal alcalin. (Voir à ce sujet l'article de E R Walkis dans Chemical Society Reviews 1976, Vol. 5, n°1, page 23.)

20 L'agent d'éthérification est de préférence un halogénure d'alcoyle en présence d'une base.

L'agent d'estérification est de préférence un dérivé d'acide carboxylique, par exemple un chlorure ou un anhydride, en présence d'une base telle que la pyridine.

25 Il va de soi que lorsque l'un des radicaux  $R_3$  ou  $R_4$  des produits de formule (I') obtenus précédemment représente un radical OH, on peut soumettre ledit radical OH de ces produits de formule (I'), à l'action d'un agent d'éthérification ou d'estérification.

30 Cet agent d'éthérification ou d'estérification est de préférence l'un de ceux qui ont été mentionnés ci-dessus.

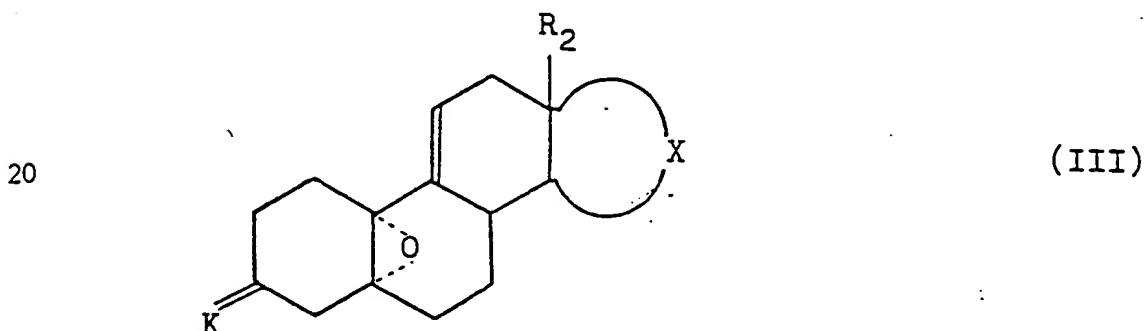
Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représentent un radical acyloxy en 17, on peut éventuellement saponifier ce groupement acyloxy. L'agent de saponification utilisé est de préférence une base comme la soude,  
 35 la potasse, l'amidure de potassium ou le terbutylate de potassium, la réaction de saponification étant réalisée de préférence

au sein d'un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, il peut être également l'acétylure de lithium dans l'éthylène diamine.

L'agent d'oxydation est de préférence un peracide comme  
 5 l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide  
 perphtalique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence  
 d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone. Lorsque l'on désire obtenir  
 un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical  $R_1$  est  
 oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque  
 10 l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C  
 forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent  
 d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyde est  
 de préférence la triphénylphosphine et l'on peut opérer par exem-  
 15 ple au sein de l'acide acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation  
 tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit  
 de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé  
 de formule (III) :



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par  
 les composés de formule  $(R_1)_2 \text{ Cu Li}$ , de formule  $R_1 \text{ Mg Hal}$  et de  
 formule  $R_1 \text{ Li}$ , dans laquelle  $R_1$  conserve la même signification  
 que précédemment et Hal représente un atome d'halogène le cas  
 25 échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le  
 composé de formule (II) correspondant.

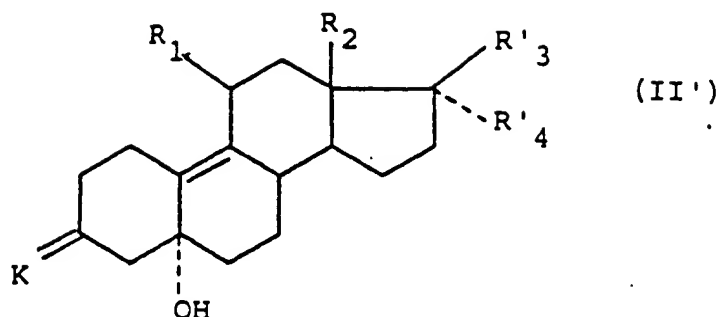
Dans un mode de réalisation préféré du procédé de  
 l'invention :

- la réaction a lieu à la température ambiante,
- 30 - on soumet le composé de formule (III) à l'action d'un com-  
 posé de formule  $R_1 \text{ Mg Hal}$  en présence de sels cuivreux.

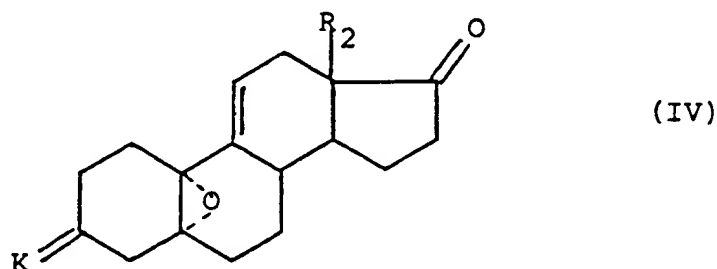
L'invention a également pour objet un procédé de préparation  
 tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de



départ, répondant à la formule (II') :



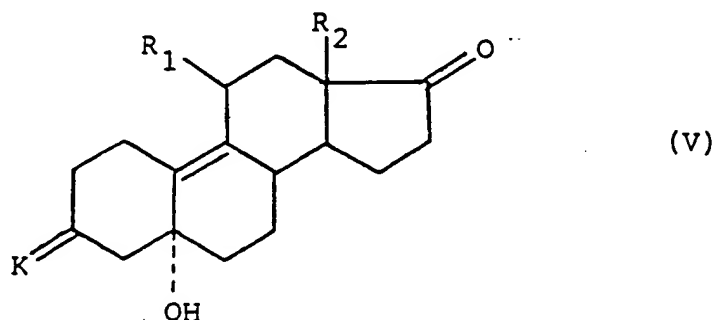
dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et  $K$  sont définis comme précédemment,  $R'_3$  représente un radical hydroxy ou un radical  $OR_c$  dans lequel  $R_c$  présente le reste  $alc_4$  d'un groupement éther ou  $COalc_5$  d'un groupement ester,  $alc_4$  et  $alc_5$  étant définis comme précédemment et  $R'_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone, est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :



10

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 MgHal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  et  $Hal$  sont définis comme précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir

15 le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy

17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit a) à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis b) à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction du composé (IV) avec le composé R<sub>1</sub> Mg Hal, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> Cu Li ou R<sub>1</sub> Li est effectuée dans les conditions déjà décrites précédemment.

Les différents réactifs que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) sont bien connus dans la chimie des stéroïdes. La partie expérimentale ci-après, décrit quelques unes des réactions avec le composé de formule (V).

Les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux et l'invention a pour objet les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V), à titre de produits chimiques nouveaux.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produits chimiques nouveaux :

- le 11 $\beta$ -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 11 $\beta$ -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 11 $\beta$ -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,

- le  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  
17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol.

L'invention a naturellement plus particulièrement pour objet les composés de formule (II) et (V), notamment les produits  
5 de formule (II) et (V) préparés dans la partie expérimentale, à titre de produits intermédiaires nouveaux nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

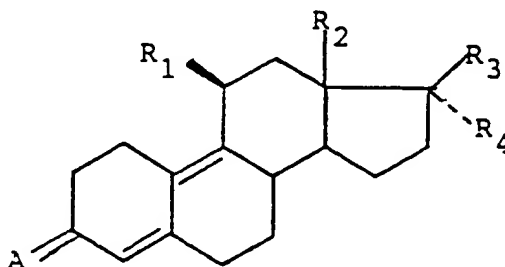
Les composés de formule (III) et notamment, parmi ceux-ci, les composés de formule (IV), utilisés pour préparer les composés  
10 de formule (II) ou (V) sont des produits connus d'une façon générale, qui peuvent être préparés en soumettant les composés  $\Delta^5(10)$ , 9(11) correspondants à l'action d'un agent d'époxydation sélectif de la double liaison 5(10). C'est ainsi que l'on peut soumettre les composés  $\Delta^5(10)$  9(11) par exemple à l'action de  
15 l'eau oxygénée utilisée en présence d'hexachloroacétone ou d'hexafluoroacétone, selon le procédé décrit et revendiqué dans le brevet français 2 423 486. Le 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 $\alpha$ -/1-propynyl) estr-9 (11)-èn 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol est un produit non décrit, dont la préparation est donnée plus loin dans  
20 la partie expérimentale.

L'invention a donc également pour objet ce produit à titre de produit chimique nouveau et plus particulièrement à titre de produit intermédiaire nécessaire à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

25 En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

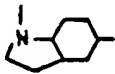
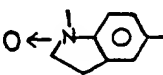
A) Les produits de formule :

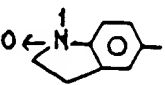
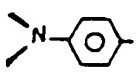
30

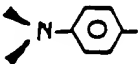
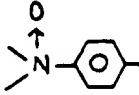
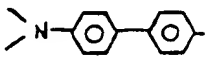


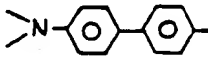
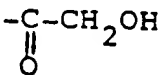
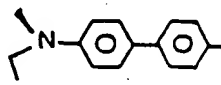
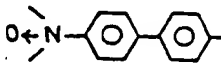
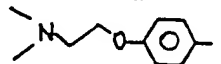
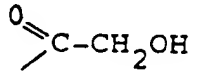
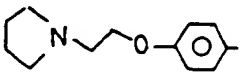
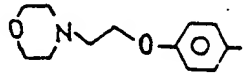
dans laquelle les substituants A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations suivantes. (Le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).



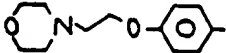
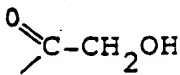
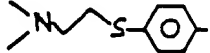
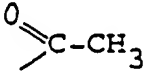
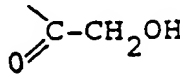
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{OH} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$	-H
HO-N= (E)	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	H
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
O		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{OH} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-H

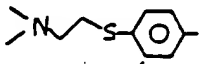
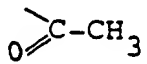
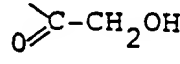
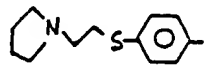
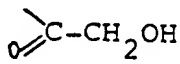
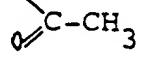
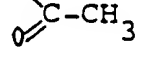
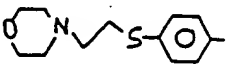
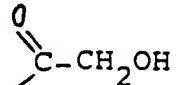
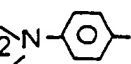
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
HO-N=(E)		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_3 \end{array}$	-H
"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
HO-N=(E)	"	CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
HO-N=(Z)	"	"	"	"

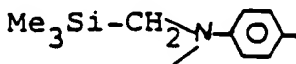
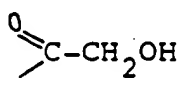
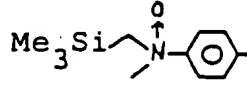
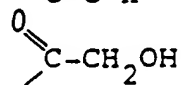
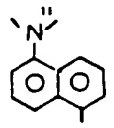
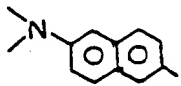
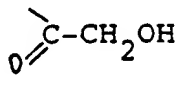
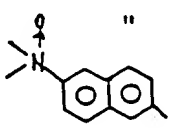
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
HO-N= (Z)		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	-H
O		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
HO-N= (E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
O		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl

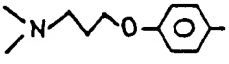
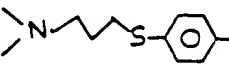
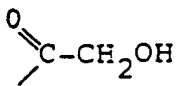
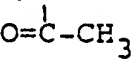
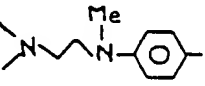
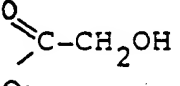
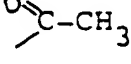
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

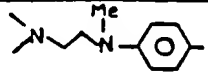
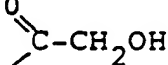
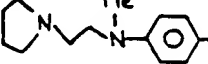
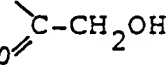
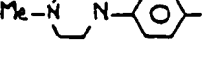
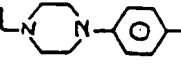
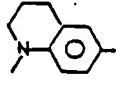
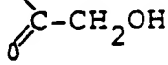
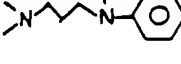


A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -CN
HO-N= (E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
O	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	Me <sub>3</sub> Si-CH <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> - 	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

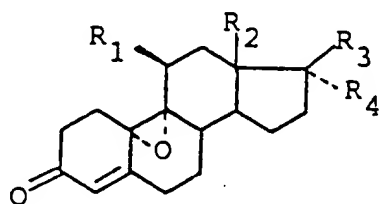
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N= (E)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
HO-N=(E)	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
HO-N=(Z)	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
0		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

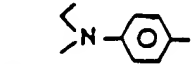
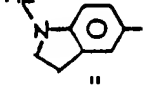
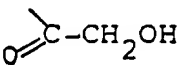
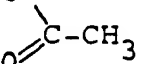
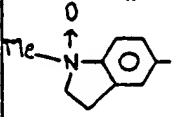
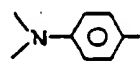
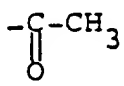
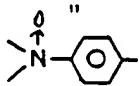
A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
O		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>	-OH

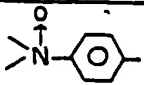
B) Les produits de formule :



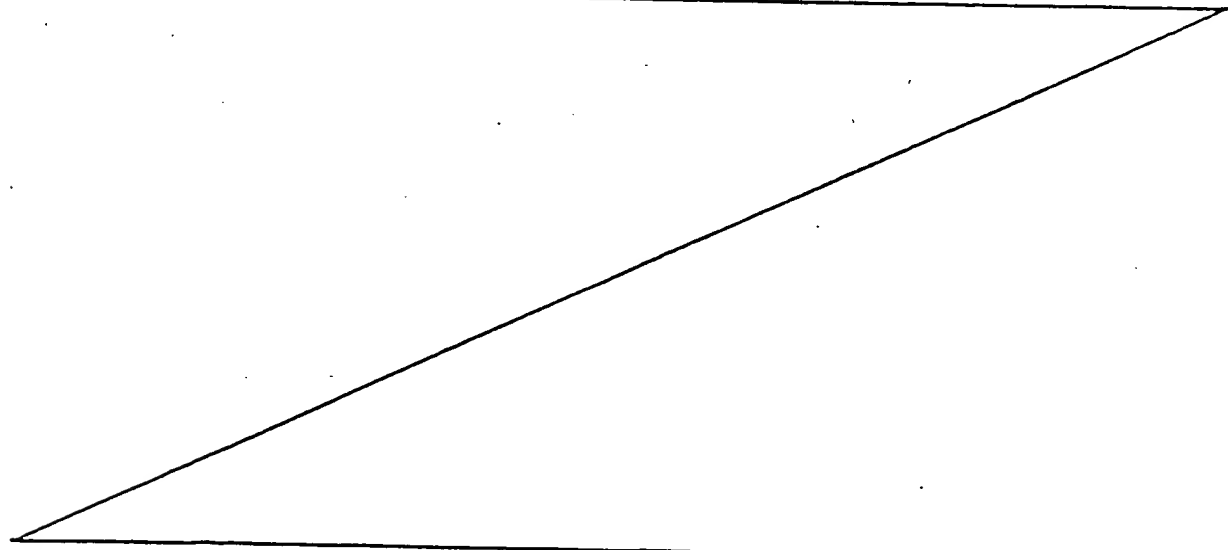
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations suivantes :

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
	CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-H
"	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	-C≡C-H	-OH
"	"		-H
"	"		-CH <sub>3</sub>
	"	"	"
"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	OH	H
	"		CH <sub>3</sub>
"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	H
"	"	"	CH <sub>3</sub>
"	"	-C≡C-H	OH

On peut également préparer les époxydes correspondant aux autres produits figurant dans la liste A ci-dessus.



Exemple 1 : 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-pyridyl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 11β-(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis(oxy)/17α-prop-1-ynyl/ estr-9-en 5α 17β-diol.

On ajoute à 20°C, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure de 4-chloropyridinyl magnésium dans le tétrahydrofuranne  
 10 (solution 0,5 - 0,6 M préparée à partir de 15 g de 4-chloro-  
 pyridine et de 6g de magnésium) dans une solution renfermant  
 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans  
 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On agite 20 minutes à la tempé-  
 rature ambiante sous atmosphère inerte et ajoute en 10 mi-  
 15 nutes une solution renfermant 3,7 g de 3,3-/1,2-éthanediyl  
 bis (oxy)/ 5α 10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-9(11)-ène 17β-  
 ol. On agite pendant une heure à la température ambiante et



verse dans un mélange d'eau froide et de chlorure d'ammonium. On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure à la température ambiante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 1-1 contenant 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi 3,15 g de produit que l'on sèche sous un vide de 0,1 mm de mercure vers 60°C. On obtient ainsi le produit recherché  $\alpha_D = -52^\circ \pm 1,5$  (c=1%  $\text{CHCl}_3$ )

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$  (4-pyridyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante sous atmosphère inerte une solution renfermant 2,9 g du produit préparé au stade A, 14 cm<sup>3</sup> de méthanol et 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute ensuite une solution renfermant 200 cm<sup>3</sup> d'éther et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave les extraits avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis l'on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 6-4. On isole 1,7 g de produit que l'on sèche sous pression de 0,1 mm de mercure pendant 24 heures dont 8 heures à 80°C. On obtient ainsi le produit recherché  $\alpha_D = +30,5 \pm 1^\circ$  (c=1%  $\text{CHCl}_3$ )

De la même manière on a préparé le 17 $\beta$ -hydroxy, 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(3-pyridyl) estra 4,9-dien 3-one ( $\alpha_D = +14^\circ$  c = 1%  $\text{CHCl}_3$ ) et le 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(2-pyridyl) estra-4,9-dièn 3-one ( $\alpha_D = -2^\circ$  c = 1%  $\text{CHCl}_3$ )

Exemple 2 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ /3-(N,N-diméthyl amino) propyl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-one.

Stade A : 11 $\beta$ -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$  17 $\beta$ -diol.

On ajoute en 5 minutes à 0°C 12,33 g de complexe diméthyl sulfure bromure cuivreux dans 141 cm<sup>3</sup> du chlorure de 3-(N,N-diméthylamino) propyl magnésium, (solution 0,85 M préparée à partir de 42 g de chloro 3-N,N-diméthylamino propane

et 10,5 g de magnésium. On maintient sous agitation 25 minutes à 0°C et introduit goutte à goutte ——— 3,70 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$  10 $\alpha$  époxy 17 $\alpha$ -(1-propynyl) estr-9(11)-ène-17 $\beta$ -ol en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On maintient le mélange réactionnel pendant 3 heures à 0°C sous agitation et le verse dans un mélange renfermant 40 g de chlorure d'ammonium et 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, puis extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de

10 chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 4,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène - méthanol (8 - 2). On isole 2,55 g de produit.

$\alpha/\text{D} = -86^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% dans le chloroforme.)

15 Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$  /3-(N,N-diméthylamino) propyl/17 $\alpha$  (prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite à la température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte 2,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm<sup>3</sup> de méthanol et 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute

20 ensuite 200 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite une demi-heure à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On concentre à sec sous pression réduite et on obtient 1,8 g

25 d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme - méthanol 8 - 2. On obtient ainsi 1,30 g d'un produit que l'on sèche à 30° - 40°C environ sous pression réduite de 0,1 mm de mercure. On obtient ainsi 1,25 g de produit recherché  $\alpha/\text{D} = -114^\circ + 2,5^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

30 Exemple 3 : 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stade A : 3,3-éthane-diyl bis(oxy) 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol.

a) magnésien de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromo-

35 benzène.

On introduit goutte à goutte en 45 minutes une solution renfermant 24 g de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène dans 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre. On catalyse la réaction par addition de 0,2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dibromoéthane.

40 L'introduction terminée, on agite encore une heure à 25°C.

On obtient ainsi une solution 0,7M que l'on utilise telle quelle.

b) condensation.

On ajoute la solution préparée précédemment dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On agite 20 minutes à la température ambiante et ajoute, goutte à goutte, en quelques minutes, 3,7 g du 3,3-/1,2-(éthanediyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr - 9(11)-ène 17 $\beta$ -ol dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On agite ensuite pendant une heure sous atmosphère inerte, puis verse le mélange réactionnel dans une solution renfermant 15g de chlorure d'ammonium dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On extrait à l'éther et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 18,3 g d'une huile que l'on chromatographie sur alumine, élue au chloroforme et obtient ainsi 4,5 g du produit recherché.

$$[\alpha]_D = -44^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

20 Stade B : 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) phényl/ 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On ajoute 9,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N dans une solution renfermant 4,5 g du produit préparé au stade A dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient la solution sous agitation pendant 2 heures à la température ambiante et ajoute 260 cm<sup>3</sup> d'éther et 110 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On maintient sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On sèche et on concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - méthanol (92,5 - 7,5). On obtient ainsi 1,8 g de produit attendu amorphe.

$$[\alpha]_D = +71^\circ \quad (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

35 Exemple 4 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stade A : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol.

On ajoute une solution renfermant 38 mmoles de bromure de p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydro-

0057115  
 turane à une suspension renfermant 4,1 g de complexe brom-  
 mure cultivé-diméthyl sulfure dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane.  
 ne. On ajoute ensuite 2,45 g de 3,3-/1,2-éthanediy bis (oxy)/  
 5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-ynyl) estr 9(11) ène 17b-ol en-  
 solution dans du tétrahydrofurane. On maintient le mélange  
 réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, on hydrolyse  
 avec 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium.  
 On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à  
 l'eau et la sèche. On évapore les solvants sous pression  
 réduite et l'on obtient 11 g de produit recherché brut que  
 l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange  
 cyclohexane-acétate d'éthyle 6 - 40. On obtient ainsi 1,8 g  
 du produit recherché (11b) et 750 mg du produit 11a. On re-  
 cristallise dans l'éther d'isopropyle et l'acétate d'éthyle  
 15 F = 210°C /  $\alpha/D = -66.5$  (1% CHCl<sub>3</sub>).  
 Stade B : 17b-hydroxy 11b-(4-diméthylamino phényl) 17a-(prop-  
 1-ynyl) estr-4,9-dien-3-one.  
 On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique  
 concentré à une solution renfermant 1,53 g du produit pré-  
 paré au stade A dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol. On agite 30 minutes  
 à la température ambiante, et ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'éther, puis  
 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude N. On agite le milieu  
 réactionnel pendant 15 minutes et l'on décante, sèche la  
 phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite  
 et l'on obtient 1,4 g de produit brut que l'on purifie sur  
 silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle  
 (7 - 3). On obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C  
 $\alpha/D = +138,5$  (c = 0,5% CHCl<sub>3</sub>)  
 Exemple 5 : 17b-hydroxy 17a-(prop-1-ynyl) 11b/(4-triméthyl-  
 silyl) phényl/ estr-4,9-dien-3-one.  
 Stade A : 11b/(4-triméthylsilyl)phényl/3,3/1,2-éthanediy  
 bis (oxy)/17a-(prop-1-ynyl) estr-9-en-5a, 17b-diol.  
 On ajoute à - 30°C sous atmosphère inerte dans 45 cm<sup>3</sup>  
 d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényl  
 magnésium dans le tétrahydrofurane, 200 mg de chlorure  
 cultivé, puis goutte à goutte, en maintenant la température  
 à -20°C, une solution de 3,3-/1,2-éthanediy bis  
 (oxy)/ 5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-ynyl) estr 9(11)-en 17b-ol  
 dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après une heure, on hydroly-  
 se au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium,

extrait à l'éther, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - acétone (94 - 6) à 0,1% de triéthylamine. On isole 2,087 g du produit recherché que l'on purifie par recristallisation dans l'éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle  $F = 226^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D = -60^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 0,9\%$   $\text{CHCl}_3$ )

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$  / (4-triméthylsilyl) phényl/ estra-4,9-dien-3-one.

10 On ajoute 1,7 g de résine sulfonique Redex dans une solution renfermant 1,68 g du produit préparé au stade A dans 17 cm<sup>3</sup> d'alcool à 90° bouillant. On chauffe au reflux pendant 30 minutes, essore la résine, la rince au chlorure de méthylène, et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend 15 le résidu ainsi obtenu au chlorure de méthylène, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle (85 - 15). On obtient ainsi 1,217 g du produit recherché fondant à 212°C.

20  $[\alpha]_D = +94^{\circ}$  ( $c = 0,9\%$   $\text{CHCl}_3$ )

De la même manière, on a préparé le 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$  / (3-triméthylsilyl) phényl/ estra-4,9-dien-3-one.

$[\alpha]_D = +52,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ )

25 Préparation : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr- 9(11)-en 5,10-époxy 17 $\beta$ -ol.

Stade A : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) 9(11) - diène 17 $\beta$ -ol.

On refroidit à 0°C, sous agitation, 207 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane à 1,15%, on fait barboter pendant 1 heure 30 minutes à 0°C, du propyne gaz préalablement séché sur chlorure de calcium. On laisse revenir à la température ambiante et agite encore 1 heure tout en maintenant le barbotage. On ajoute ensuite à 20~25°C en une 30 demi-heure, une solution renfermant 30 g de 3,3-/1,2-éthane-diyl bis (oxy)/ estra 5(10) 9(11)-diène 17-one dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et une goutte de triéthylamine anhydre. On agite à température ambiante pendant 2 heures et verse dans un mélange d'eau distillée, de chlorure d'ammonium et de glace. On agite et extrait à l'éther éthylique 40

trois fois. On lave la phase organique à l'eau, la sèche, et la concentre sous pression réduite. Le résidu est séché sous vide. On obtient 35,25 g du produit recherché.

Spectre RMN  $\text{CDCl}_3$  ppm

- 5 0,83 H du méthyle en 18  
 1,85 H du méthyle en  $\text{c} \equiv \text{C} \text{CH}_3$   
 5,65 H du carbone en 11  
 4 H de l'éthylène céral

10 Stade B : 3,3-/1,2-éthylènedioxy bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-vnyl) estr 9(11)-en 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol.

On introduit sous agitation et barbotage d'azote 30g du produit préparé au stade A dans 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°C puis ajoute en une seule fois 1,8 cm<sup>3</sup> de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis sous agitation 4,35 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 85%. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et barbotage d'azote à 0°C pendant 72 heures. On verse ensuite la solution réactionnelle dans un mélange renfermant 250 g de glace et 500 cm<sup>3</sup> de thiosulfate de sodium 0,2N. On agite quelques instants puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau distillée, la sèche sur sulfate de soude en présence de pyridine, puis concentre sous pression réduite. On sèche le résidu sous pression réduite. On obtient 31,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice, éluant benzène - acétate d'éthyle 90 - 10. On obtient ainsi le produit recherché.

Spectre RMN  $\text{CDCl}_3$  ppm

- 0,82 H du méthyle en 18  
 1,83 H du méthyle du radical  $\text{c} \equiv \text{C} - \text{CH}_3$   
 30 6,1 H du carbone en 11  
 3,92 H du céral

Exemple 6 : 17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène 3-one.

35 Stade A : 3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -éthynyl estr-9-ène.

On mélange sous gaz inerte 2,8 g de 3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy estr-9(11)-ène, 56 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 80 mg de chlorure cuivreux anhydre. On agite pendant 5 minutes à température ambiante puis place dans un bain d'eau glacée et ajoute goutte à goutte 33 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,95 M de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium

dans le tétrahydrofuranne. On laisse ensuite remonter à température ambiante.

A une suspension du complexe bromure de cuivre-sulfure de diméthyl, (6,15 g) dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute 63 cm<sup>3</sup> de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium de façon à ce que la température reste inférieure à 28,5°. On laisse pendant 30 minutes sous agitation, puis ajoute goutte à goutte la solution obtenue ci-dessus. On maintient pendant 18 heures sous agitation à température ambiante, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 0,5 pour mille de triéthylamine, obtient 1,28 g de produit. On purifie à nouveau ce produit par chromatographie sur silice en éluant au même mélange, et obtient 0,84 g de produit attendu.

Stade B : 17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 0,76 g du produit obtenu au stade A avec 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure et demie puis verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche la phase organique et évapore le solvant. On obtient 0,76 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) puis en éluant au mélange éther éthylique-éther de pétrole (3-1). On obtient 0,435 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'éther isopropylique. F=142°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 235,5^\circ \pm 4,5^\circ$  (c = 0,45 % chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit :

Stade a : 3,3-diméthoxy 17 $\alpha$ -hydroxy 17 $\beta$ -éthynyl estra 5(10) 9 (11)diène.

On agite pendant 5 minutes à température ambiante un mélange de 16,8 g de 3,3-diméthoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -éthynyl estra 5 (10) 9 (11) diène, 175 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre, 4,35 g de bromure de lithium puis refroidit à -60°C et ajoute 37 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,35 M de butyllithium dans l'hexanne. On laisse pendant 30 minutes sous agitation puis ajoute 3,9 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle et laisse pendant 1 heure à -60°C sous agitation. On verse ensuite dans

500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, ajoute 2,5 cm<sup>3</sup> de pyridine puis évapore à sec sous pression réduite à 0°C. On ajoute 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane au résidu obtenu, puis 12,5 cm<sup>3</sup> d'eau renfermant 0,75 g de nitrate d'argent. On maintient pendant 18 heures à -30°C, puis pendant 4 heures à température ambiante. On verse dans 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse demi-saturée de chlorure d'ammonium, contenant 5 g de cyanure de sodium. On agite pendant 30 minutes à 20°C, extrait au chloroforme, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 3 g de produit attendu. F ~ 150°C.

15  $[\alpha]_D^{25} = +125^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).

Stade b : 3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy estr-9(11)-ène.

On mélange 2,6 g du produit obtenu au stade a, 12 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et une goutte de pyridine. On refroidit à 0°C, ajoute 0,12 cm<sup>3</sup> d'hexachloroacétone et 0,65 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée (200 volumes). Après une heure sous agitation, on ajoute 13 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis poursuit l'agitation pendant 18 heures. On verse dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de thiosulfate de sodium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 2,8 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. (Le produit renferme une faible proportion d'époxyde  $\beta$ ).

30 Exemple 7 : 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -phényl 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4 diméthylamino-phényl) estr-9-ène 5 $\alpha$ -hydroxy 17-one.

a) préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 29 g de tournure de magnésium et 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 2 heures et demie en maintenant la température à 35°C  $\pm$  5°C, un mélange de 200 g de 4-diméthylamino bromo benzène dans 950 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On obtient ainsi une solution 0,8 M de magnésien attendu.

40 b) addition du magnésien.



On mélange sous gaz inerte 25 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy estr-9(11)-ène 17-one, 500 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 0,757 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et ajoute goutte à goutte en 1 heure 15 minutes

5 284 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite pendant 15 minutes, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche

10 la phase organique et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 46 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine, on obtient 17,76 g de produit attendu. F = 178°C.

15 Les fractions impures de produit obtenu sont à nouveau chromatographiées sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétone (8-2) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient à nouveau 6,35 g de produit attendu. F = 176°C. Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 Stade B : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)-17 $\alpha$ -phényl estr-9-ène.

On ajoute en 30 minutes à +25°C à une solution de 33,3 cm<sup>3</sup> de phényllithium (1,5 M), une solution de 4,51 g du produit obtenu au stade A dans 45,1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On

25 agite pendant 4 heures à température ambiante, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 5,6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant

30 au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 1,16 g de produit attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. F = 240°C.

$[\alpha]_D^{25} = +53^\circ + 2,5^\circ$  (c = 0,5 % chloroforme).

35 Stade C : 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -phényl 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,5 g du produit obtenu au stade B, dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol. On refroidit à 0,+5°C et introduit 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant une heure

40 à 0,+5°C, puis ajoute 90 cm<sup>3</sup> d'éther et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution

aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,30 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient 0,93 g de produit attendu, que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.  $F = 226^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} = +151,5^{\circ}$  ( $c = 0,4\%$  chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit.

- 10 On mélange 11,18 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ estr-5 (10) 9 (11) dièn-17-one et 56 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 2 gouttes de pyridine, refroidit à 0°C et introduit 4,3 cm<sup>3</sup> de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis ajoute 1,6 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 85%. On maintient sous agitation et sous gaz  
15 inerte à 0°C pendant 23 heures. On verse ensuite dans un mélange renfermant 200 cm<sup>3</sup> de solution 0,5M de thiosulfate de sodium et 200 g de glace. On maintient pendant 30 minutes sous agitation puis on extrait au chlorure de méthylène renfermant une trace de pyridine. On lave la phase organique à l'eau, la sèche  
20 et évapore le solvant. On obtient 11,4 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

Exemple 8 : 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

- 25 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino-phényl) 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-9,23-dièn-20-yn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

- On mélange sous gaz inerte 4,5 g de terbutylate de potassium avec 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit à -10°C et ajoute 10,61 cm<sup>3</sup> de 2-méthyl 1-buten 3-yne. On agite pendant  
30 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes une solution de 4,5 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C puis pendant 4 heures à 0,+5°C. On verse dans 500 cm<sup>3</sup> d'une  
35 solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 5,56 g de produit attendu brut.  $F = 205^{\circ}\text{C}$ . Le produit est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- Le produit brut, chromatographié sur silice en éluant au  
40 mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) à 1 pour

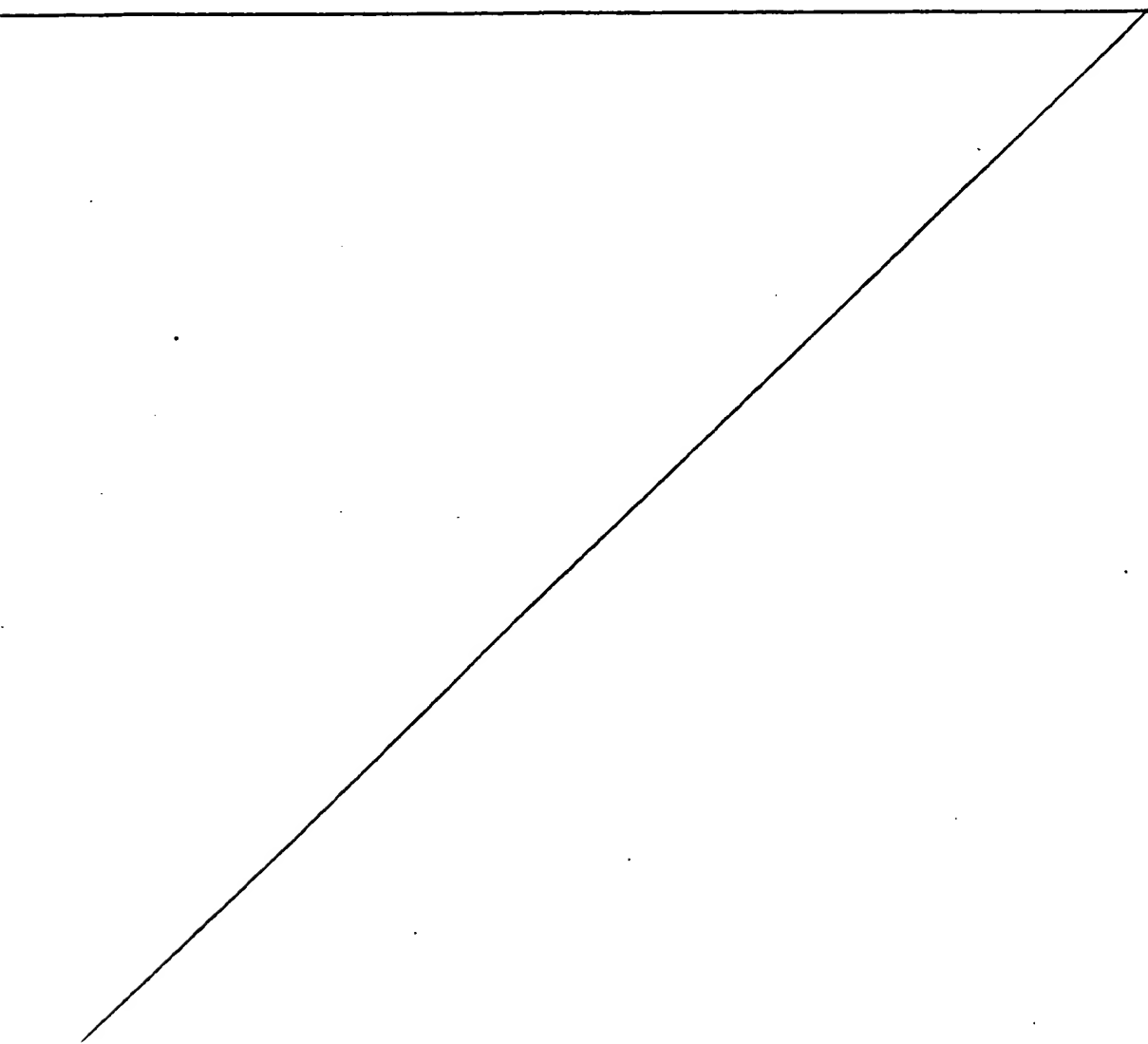
005711.5

mille de triéthylamine puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle, fond à 215°C.

Stade B : 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy 23-méthyl (17 $\alpha$ )  
19,21-dinorchola 4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

- 5 On mélange sous gaz inerte 5 g du produit obtenu au stade A avec 300 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25M de bicarbonate de sodium. Après 10 minutes sous agitation, on décante,
- 10 extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 4,5 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient après recristallisation du produit dans l'oxyde de diisopropyle, 2,01 g
- 15 de produit attendu. F = 185°C.

$[\alpha]_D^{20} = +88,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).



Exemple 9 : 11 $\beta$ (4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -méthoxy 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-di norchola -4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de tert-butylate de potassium dans 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit la suspension à -10°C puis ajoute, goutte à goutte, 10,61 cm<sup>3</sup> de 2-méthyl 1-butèn-3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes, 4,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C, puis pendant 4 heures à 0,+5°C. On ajoute ensuite 7,5 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle puis maintient pendant 30 minutes sous agitation dans un bain de glace. On verse ensuite le mélange dans 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

On sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (95-5). On obtient 2,7 g de produit attendu, que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 105°C.

Exemple 10 : 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ (4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregna-4.9-dièn-20-yn 3-one.

Stade A : 21-chloro 3,3/1,2-éthane diyl bis(oxy)/ 11 $\beta$ (4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregna-9-èn 20-yn 5 $\alpha$ . 17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du lithien

On mélange sous gaz inerte 77,5 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de butyllithium dans l'hexane avec 310 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique anhydre. On refroidit à 0,+5°C et ajoute en 45 minutes une solution de 7 cm<sup>3</sup> de trichloréthylène dans 28 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique anhydre. On agite pendant une heure en laissant revenir la température à 20°C.

#### Condensation

On refroidit à 0,+5°C le mélange obtenu ci-dessus et y ajoute goutte à goutte, en trente minutes, une solution de 7 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite pendant trente minutes, à 0,+5°C, puis laisse la température revenir à 20°C, verse lentement dans

une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 8,5 g de produit brut ( $F = 220^{\circ}\text{C}$ ) que l'on introduit dans 42,5 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. On agite pendant 30 minutes, essore et obtient 6,38 g de produit attendu.  $F = 230^{\circ}\text{C}$ .

On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène - acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine. Par dissolution de ce produit dans le chlorure de méthylène et addition d'oxyde de diisopropyle, on obtient un produit cristallisé fondant à  $240^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -83,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1\%$  chloroforme).

Stade B : 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn 3-one.

On mélange sous gaz inerte 6,38 g du produit obtenu au stade précédent et 191,4 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95%. On ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, ajoute 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 3,95g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle.  $F = 240^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +111^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1\%$  chloroforme).

Exemple 11 : N-oxyde du 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,2 g du produit obtenu à l'exemple 10 dans 24 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à  $0, +5^{\circ}\text{C}$  et ajoute un mélange de 0,54 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 10,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à  $0, +5^{\circ}\text{C}$ , verse dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit brut. On purifie ce produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (7-3). On obtient 1,15 g de produit attendu.

$[\alpha]_D = +47,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c = 0,7\%$  chloroforme).

Exemple 12 : N-oxyde du 21-chloro 9 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna-4-èn-20-yn-3-one.

On dissout 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 10 dans 23,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 0,+5°C et ajoute en 15 minutes un mélange de 1,17 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 23,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 2 heures à 20°C, ajoute à nouveau 0,117 g d'acide métachloroperbenzoïque, agite encore pendant 1 heure, verse le mélange dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 1,14 g de produit brut.

F = 220°C.

On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1 g de produit attendu. F = 270°C.

15  $\alpha/\text{D} = +39,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,5% chloroforme).

Exemple 13 : 21-chloro 9 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-4-èn-20-vn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 0,63 g du produit obtenu à l'exemple 12 avec 6,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On ajoute 0,34 g de triphénylphosphine, agite pendant 45 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 0,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On recrystallise le produit ainsi obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 0,346 g de produit attendu. F = 265°C.

$\alpha/\text{D} = +45^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,8% chloroforme).

30 Exemple 14 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl (17 $\alpha$ ) 19-nor-pregn-4,9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A : 21-phényl 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy (17 $\alpha$ ) 19-nor-pregn-9-èn-20-yne.

On mélange sous gaz inerte 4,17 g de terbutylate de potassium dans 83 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 5 minutes puis refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte 4,5 cm<sup>3</sup> de phényl acétylène. On agite la suspension pendant 5 minutes puis ajoute goutte à goutte à -10°C, une solution de 4,17 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 41 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. A la fin de l'introduction, on amène la température à 0°C, puis après 1 heure on verse le mélange dans une

solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, concentre à sec et obtient 4,7 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient 3,71 g de produit attendu.  $F = 168^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D = -119,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1\%$  chloroforme).

Stade B :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl ( $17\alpha$ ) 19-nor-pregna-4,9-diène-20-yn-3-one.

10 On dissout 3,49 g de produit obtenu comme décrit au stade précédent, dans 68 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 6,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après 30 minutes sous agitation, on verse dans un mélange de 180 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, dé-  
15 cante, extrait à l'éther, lave les phases organiques avec une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore le solvant et obtient 4,35 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone  
20 (95-5). On obtient 2,13 g de produit attendu, après cristallisation dans l'éther isopropylique.  $[\alpha]_D = +22,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 1\%$  chloroforme).

Exemple 15 :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  $17\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-diène-3-one.

Stade A :  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $17\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estr -9-èn-5 $\alpha$ - $17\beta$ -diol et  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $17\alpha$ -(prop-2-ynyl) estr -9-èn-5 $\alpha$ - $17\beta$ -diol.

Préparation du lithien.

Dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre à  $0, +5^{\circ}\text{C}$ , on fait  
30 barboter de l'Allène jusqu'à absorption de 2,1 g. On refroidit \_\_\_\_\_ à  $-70^{\circ}\text{C}$  et ajoute en 15 minutes 23,9 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,3M de butyllithium dans l'hexanne. On agite le mélange obtenu pendant 15 minutes à  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Condensation

35 A la solution de lithien obtenue ci-dessus, on ajoute à  $-70^{\circ}\text{C}$  en 25 minutes une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 1 heure à  $-70^{\circ}\text{C}$ , verse lentement dans une solution aqueuse saturée glacée, de chlorure d'ammonium. On extrait  
40 à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de

chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3,4 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi :

- 5 a) 1,73 g d'isomère  $17\alpha$ -(propa-1,2-diényl)  
 $F = 178^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -32^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,7\%$  chloroforme);  
 b) 1,5 g d'isomère  $17\alpha$ -(prop-2-ynyl)  
 $F = 150^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -15^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,9\%$  chloroforme).

10 Stade B :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  $17\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,73 g d'isomère  $17\alpha$ -(propa-1,2-diényl) obtenu au stade A, 51,8 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95% et 3,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution  
 15 0,25 M de bicarbonate de sodium; on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,51 g de produit que l'on dissout dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène à chaud. On y ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, concentre et laisse au repos. On isole ainsi 1,23 g de  
 20 produit attendu que l'on cristallise à nouveau dans le mélange chlorure de méthylène- éther isopropylique. On obtient finalement 1,11 g de produit attendu.  $F = 228^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D = +139,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,8\%$  chloroforme).

25 Exemple 16 :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  $17\alpha$ -(prop-2-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 0,94 g d'isomère  $17\alpha$ -(prop-2-ynyl) obtenu au stade A de l'exemple 15, 28,2 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95% et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M  
 30 de bicarbonate de sodium, agite pendant 5 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi 0,42 g de produit attendu  
 35 du amorphe.

$[\alpha]_D = +143^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,8\%$  chloroforme).

Exemple 17 :  $17\alpha$ -éthynyl  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

40 Stade A :  $17\beta$ -cyano  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $17\alpha$ -(triméthyl silyloxy) estr-9-èn-5 $\alpha$ -ol.



On ajoute sous gaz inerte à température ambiante, à une suspension de 2,05 g de complexe bromure de cuivre-diméthyl sulfure dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, une solution de 18 m/moles de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium 5 dans le tétrahydrofurane anhydre, puis on agite pendant 20 minutes et ajoute 20 cm<sup>3</sup> de triéthylamine anhydre. On ajoute ensuite 0,95 g de 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -(triméthyl silyloxy) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy estr-9-(11) ène en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, agite pendant 15 heures 10 à température ambiante, verse dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,1 g de produit attendu 15 tendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique.

F = 247°C.

$\alpha/\alpha_D = -12,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 $\alpha$ -éthynyl 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

20 A 0,8 g de produit obtenu au stade A dans 8 cm<sup>3</sup> d'éthylène diamine, on ajoute 1 g de complexe acétylure de lithium éthylène diamine, puis maintient sous agitation et sous gaz inerte à ~50°C pendant 1 heure et demie. On refroidit à 20°C puis verse dans une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et au 25 chloïure de méthylène. On sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), recristallise le produit obtenu dans l'éther isopropylique et obtient 0,43 g de produit attendu. F = 199°C.

30  $\alpha/\alpha_D = -43^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).

Stade C : 17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 0,25 g de produit obtenu au stade B, dans 6 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On 35 agite pendant 40 minutes à 20°C, verse dans de l'eau contenant 2,5 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), et obtient 0,25 g de produit attendu.

40 Analyse : C<sub>28</sub> H<sub>33</sub> NO<sub>2</sub> (415,54)

Calculé : C% 80,92 H% 8,00 N% 3,37

Trouvé : 80,7 8,1 3,1

Exemple 18 : 17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

5 Stade A : 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy 17 $\alpha$ -éthynyl estr-9-ène.

On dissout sous gaz inerte 6 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 180 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, puis ajoute 12,25 g du complexe acétilure de lithium-éthylène diamine.

10 On porte la température à 55°C, agite pendant 4 heures, refroidit, puis verse dans 600 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine et obtient 4,5 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans le mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 202°C.

$[\alpha]_D = -47,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% chloroforme)

20 Stade B : 17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95%. On ajoute à la suspension 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation pendant 1 heure à 20°C, 25 ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et isole 1,52 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle.

F = 172°C.

$[\alpha]_D^{20} = +182^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).

Exemple 19 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

35 Stade A : 11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 1,46 g de magnésium et 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 45 minutes en maintenant

la température vers 50°C, 10 g de metabromodiméthylaniline dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. (La réaction a été amorcée par addition de dibromométhane). On maintient pendant 1 heure sous agitation et obtient une solution 0,95 M du magnésien attendu.

#### Condensation

On mélange sous gaz inerte 3,7 g de 3,3-/1,2-éthylène dioxy bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn-5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol, 74 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 99 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C, puis ajoute en 30 minutes 42,2 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite pendant 30 minutes à 0,+5°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 3,5 g de produit attendu. F = 262°C.

$[\alpha]_D^{25} = -64^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  (c = 1% chloroforme).

On isole également 0,66 g de l'isomère 5 $\beta$ OH correspondant. F = 210°C.  $[\alpha]_D^{25} = +32,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 0,8% chloroforme).

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 3,3 g du produit obtenu au stade A avec 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, refroidit à 0,+5°C et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, puis 200 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On isole 1,43 g de produit attendu amorphe.

$[\alpha]_D^{25} = +43^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  (c = 1% chloroforme).

Exemple 20 : N-oxvde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,5 g de produit obtenu à l'exemple 4, avec 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à 0,+5°C et ajoute en 10 minutes une solution de 0,71 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 14,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite à 0,+5°C

pendant 1 heure, verse dans 100 cm<sup>3</sup> une solution 0,2N de thio-sulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution 0,5 M de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On dissout le résidu  
 5 dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. On amorce la cristallisation, laisse au repos, essore les cristaux formés et les sèche. On obtient 1,4 g de produit attendu. F = 210°C.

$[\alpha]_D^{20} = +73,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% chloroforme).

10 Exemple 21 : 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane à 10% d'eau. Après dissolution, on ajoute 106 mg de borohydrure de sodium, agite pendant  
 15 1 heure, verse dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy.

On introduit 0,63 g de produit obtenu ci-dessus dans un  
 20 mélange de 12 cm<sup>3</sup> de méthanol et 2,4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, verse dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le  
 25 résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4). On triture le résidu dans l'éther de pétrole, l'essore et obtient 0,38 g de produit attendu. F = 130°C.

$[\alpha]_D^{20} = +277^\circ \pm 5^\circ$  (c = 0,5% chloroforme).

Exemple 22 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino-phényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ényl) estr-9-ène 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

Dans 55,5 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,7 M de bromure d'allyl magnésium dans l'éther, on introduit sous gaz inerte à 20°C en 15  
 35 minutes, une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite à 20°C pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche  
 40 et évapore le solvant. On dissout le résidu obtenu dans 10 cm<sup>3</sup>

de chlorure de méthylène. On y ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, concentre, puis laisse au repos. On essore les cristaux formés, les rince à l'oxyde de diisopropyle, les sèche et obtient 2,76 g de produit attendu. F = 198°C.

5 Analyse : C<sub>31</sub> H<sub>43</sub> NO<sub>4</sub> (493,69)

Calculé : C% 74,42 H% 8,78 N% 2,83

Trouvé : 74,0 8,7 2,9

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

10 On met en suspension 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 66 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis ajoute 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 132 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, puis 132 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, 15 lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), reprend le produit obtenu dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle et 7,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, concentre puis 20 laisse au repos. On essore et rince à l'oxyde de diisopropyle les cristaux obtenus, et obtient 1,365 g de produit attendu. F = 182°C.

$[\alpha]_D^{20} = +206,5^\circ \pm 3^\circ$  (c = 1% chloroforme).

25 Exemple 23 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.  
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5,5 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> 30 de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure 30 minutes en maintenant la température à +45/50°C, 42,8 g de 4-(N,N-diméthylaminométhyl) bromobenzène dans 190 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. Après la fin d'introduction, on maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi la 35 solution de magnésien attendue 0,85 M.  
Addition sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inerte 10 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9,11-èn-5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol, 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 0,27 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et introduit en 1 heure 127 cm<sup>3</sup> de

la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite 15 minutes, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 10,1 g de produit que l'on cristallise par dissolution dans le chlorure de méthylène et addition de quelques cm<sup>3</sup> de méthanol puis d'oxyde de diisopropyle. Après concentration et maintien au repos pendant 6 heures, on essore le produit obtenu et obtient 7,37 g de produit attendu. F = 186°C.

$[\alpha]_D = -63^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,5% chloroforme).

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 7,37 g du produit obtenu au stade A dans 147,4 cm<sup>3</sup> de méthanol et 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et de chlorure de méthylène, puis en concentrant la solution et en laissant au repos. On essore et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 3,74 g de produit attendu. F = 190°C.

$[\alpha]_D = +84,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 24 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

30 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure en maintenant la température à 45-50°C, 34 g de 4-pyrrolidinyl bromo benzène dans 140 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. On obtient ainsi une solution 1 M de magnésien attendu.

Condensation sur l'époxyde.

40 On mélange sous gaz inerte 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis

(oxy)/ 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn-17 $\beta$ -ol, 160 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 216 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et introduit en 1 heure 30 minutes 86,4 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agit pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient ainsi 8,3 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. F = 185°C.

15  $[\alpha]_D = -67^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinylphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 6,4 g de produit obtenu au stade A dans 128 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 13 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agit à 20°C pendant 1 heure, puis ajoute 256 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et 256 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 5,25 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 190°C.

30  $[\alpha]_D = +120^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1,2% chloroforme).

Exemple 25 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -éthényl estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -éthényl estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

35 On mélange 3 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 17 avec 60 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre et ajoute 0,6 g de palladium à 5% sur carbonate de calcium. On fait passer un courant d'hydrogène dans le mélange à température ambiante pendant 1 heure. On essore le catalyseur, évapore le filtrat à sec, reprend le résidu au toluène et évapore de nouveau à sec. On obtient ainsi 2,94 g

de produit attendu, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.  $F = 181^{\circ}\text{C}$ . Le produit peut être recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle.  $F = 182^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -6,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,7\%$  chloroforme).

5 Stade B :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  $17\alpha$ -éthénylestra 4,9-diène-3-one.

On mélange sous gaz inerte 2,94 g du produit obtenu au stade A avec 60 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 6,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite la solution à  $20^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure, ajoute 120 cm<sup>3</sup> d'éther et 120 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 0,25 M de bicarbonate de sodium, maintient sous agitation pendant 10 minutes, décante et extrait à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et évapore le solvant. On obtient 2,65 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) puis que l'on cristallise dans un mélange oxyde de diisopropyle-chlorure de méthylène. On obtient finalement 1,51 g de produit attendu.  $F = 150^{\circ}\text{C}$ .

20  $[\alpha]_D = +243^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,8\%$  chloroforme).

Exemple 26 :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diéthylaminophényl)  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $11\beta$ -(4-diéthylaminophényl)  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-ène  $5\alpha$ - $17\beta$ -diol.

25 Formation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 3,9 g de magnésium dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 34,2 g de 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène dans 110 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en maintenant la température à environ  $35^{\circ}\text{C}$ . On obtient une solution 1M du magnésien attendu.

Condensation.

On dissout 7,4 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $5\alpha$ - $10\alpha$ -époxy  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) ène  $17\beta$ -ol dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 0,25 g de chlorure cuivreux. On agite à  $0, +5^{\circ}\text{C}$  sous gaz inerte et ajoute lentement 80 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On maintient pendant 17 heures sous agitation à  $20^{\circ}\text{C}$ , verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On empâte le résidu à l'éther de



pétrole puis le traite au charbon actif dans l'éther et le recristallise dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 4 g de produit attendu.

$[\alpha]_D = -61^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,7\%$  chloroforme).

- 5 Stade B :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-diéthylaminophényl)  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 3,12 g de produit obtenu au stade A dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et agite à 20°C sous gaz inerte pendant 45 minutes. On verse dans l'eau, neutralise par addition d'hydroxyde de sodium 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,34 g de produit attendu.

- 15  $[\alpha]_D = +144,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,8\%$  chloroforme)

Analvse :  $C_{31}H_{39}NO_2$  (457,63)

Calculé : C% 81,36 H% 8,59 N% 3,06

Trouvé : 81,7 8,8 2,09

- 20 Le 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène utilisé au départ du stade A a été préparé comme suit.

A une solution de 86 g de N,N-diéthylaniline dans 400 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 93 g de brome. Après la fin de l'introduction, on verse dans un mélange eau-glace, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, la sèche et évapore le solvant. On obtient 125 g de produit attendu. Eb:0,6 = 97°C.

Exemple 27 :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-/méthyl(3-méthylbutyl)amino/ phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

- 30 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/  $11\beta$ -/4-/méthyl(3-méthylbutyl) amino/ phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn  $5\alpha$ - $17\beta$ -diol.  
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4,12 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On introduit quelques cm<sup>3</sup> de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine en solution dans le tétrahydrofuranne et amorce la réaction par addition de 0,2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dibromoéthane. On ajoute ensuite en 40 minutes le reste de la solution de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine dans le tétrahydrofuranne anhydre (32,6 g dans 90 cm<sup>3</sup>). On laisse ensuite revenir à température ambiante puis maintient sous agi-

tation pendant 1 heure. On obtient ainsi une solution 0,9 M du magnésien attendu.

#### Condensation.

On mélange 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -  
5 époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) en 17 $\beta$ -ol avec 90 cm<sup>3</sup> de  
tétrahydrofurane anhydre et 3,77 g de chlorure cuivreux. On  
agite pendant 20 minutes à +5°C sous gaz inerte, puis ajoute  
100 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On verse  
ensuite le mélange dans une solution aqueuse de chlorure d'am-  
10 monium, extrait à l'éther additionné de triéthylamine puis au  
chlorure de méthylène additionné de triéthylamine. On lave les  
phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de  
chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 31,2 g  
de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. On  
15 peut purifier le produit par chromatographie sur silice en élu-  
ant au mélange chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine  
(96,5-4,5-0,5).

$[\alpha]_D = -59,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,7% chloroforme).

20 Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-/méthyl (3-méthylbutyl) amino/  
phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 26 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm<sup>3</sup>  
de méthanol puis ajoute 52 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après  
1 heure sous agitation, on verse le mélange dans une solution  
aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, puis au  
25 chlorure de méthylène, lave les phases organiques réunies avec  
une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et  
évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie  
sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (92-8)  
et obtient 3,23 g de produit attendu.

30  $[\alpha]_D = +125^\circ \pm 3,5^\circ$  (c = 0,6% chloroforme).

Analyse : C<sub>33</sub> H<sub>43</sub> NO<sub>2</sub> (485,71)

Calculé : C% 81,6 H% 8,92 N% 2,88

Trouvé : 81,4 9,0 2,7

35 L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme  
suit.

Stade a : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) aniline.

On mélange 86 g de N-méthyl aniline, 500 cm<sup>3</sup> de benzène  
anhydre et 81 g de triéthylamine anhydre. On ajoute goutte à  
goutte 121 g de bromure d'isoamyle, porte au reflux pendant  
40 100 heures. On filtre le mélange, lave le filtrat à l'eau, sèche



Absorption à  $3600\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2240\text{ cm}^{-1}$  (C≡C)  $1705$  et  $1670\text{ cm}^{-1}$  (CO et CO conjugué)  $1615$  et  $1490\text{ cm}^{-1}$  (bandes aromatiques).

Stade B :  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

- 5 On mélange sous gaz inerte 10,3 g de produit obtenu au stade A avec 72 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 20,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à 20°C pendant 1 heure 15 minutes, neutralise par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) et obtient 3 g de produit attendu que l'on cristallise par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. F = 145°C.
- 10  $[\alpha]_D^{25} = +125^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% chloroforme).
- 15 L'amine utilisée au départ du stade A a été préparée comme suit.

- On dissout 20 g de soude en pastilles dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol.
- 20 On dissout par ailleurs 23,5 g de chlorhydrate de chloroéthyl diméthylamine dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis ajoute 160 cm<sup>3</sup> de la solution de soude préparée ci-dessus. On dissout par ailleurs 30 g de parabromothiophénol dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis ajoute 160 cm<sup>3</sup> de la solution de soude préparée ci-dessus. On ajoute ensuite en 25 2 minutes à 20°C, la solution d'amine préparée ci-dessus. On porte au reflux pendant 3 heures, évapore le solvant, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,1 N de soude puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 35,5 g de 30 produit attendu. Eb 0,1 = 110°C.

Exemple 29 :  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  $17\beta$ -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-vn-3-one.

- Stade A :  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 21-(triméthylsilyl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 $\alpha$ -
- 35  $17\beta$ -diol.

- On mélange sous gaz inerte 13 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6M de bromure d'éthyl magnésium dans le tétrahydrofurane, avec 13 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 5 minutes à 0,+5°C puis ajoute goutte à goutte 3,4 cm<sup>3</sup> de triméthylsilyl acétylène.
- 40 On laisse remonter la température à 20°C et poursuit l'agitation

pendant 20 minutes, puis introduit goutte à goutte une solution de 1,12 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On maintient pendant 16 heures à température ambiante sous agitation, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes à température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 680 mg de produit attendu.

$$[\alpha]_D = -76,5^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,5\% \text{ chloroforme}).$$

Stade B : 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange 562 mg du produit obtenu au stade A avec 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 40 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 364 mg de produit attendu.

$$[\alpha]_D = +97,5^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,35\% \text{ chloroforme}).$$

Analyse : C<sub>31</sub> H<sub>41</sub> NO<sub>2</sub>Si (487,76)

Calculé : C% 76,33 H% 8,47 N% 2,87

25 Trouvé : 76,4 8,7 2,8

Exemple 30 : N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 1,4 g de produit obtenu à l'exemple 23 dans 28 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis introduit en 15 minutes à 0,+5°C une solution de 0,64 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 12,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C puis verse dans une solution aqueuse 0,2N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1,28 g de produit attendu que l'on dissout dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. On essore les cristaux formés, les sèche et obtient 1,075 g de produit attendu. F = 215°C.

$$40 \quad [\alpha]_D = +74,5^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 0,7\% \text{ chloroforme}).$$

Exemple 31 : Hémifumarate du 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthyl-aminométhyl) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,44 g du produit obtenu à l'exemple 23 dans 2,88 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis ajoute un mélange de 0,378 g d'acide fumarique dans 4,54 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On agite la suspension pendant 30 minutes à 60°C, laisse la température revenir à 20°C, et maintient sous agitation. On évapore le solvant, reprend le résidu à l'éther, essore, sèche et obtient 1,70 g de produit attendu. F = 160°C.

10  $[\alpha]_D^{20} = +70,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 32 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

15 Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5 g de magnésium avec 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 4-bromo N,N-dipropylaniline dans 110 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en maintenant la température à 40°C. On obtient ainsi une solution 1,1 M de magnésien attendu.

Condensation.

On mélange sous gaz inerte une solution de 5,55 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-èn 17 $\beta$ -ol obtenu au stade A de l'exemple 7 avec 200 mg de chlorure cuivreux. On agite à 0,+5°C, puis ajoute en 15 minutes 50 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite ensuite pendant 1 heure à 20°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (7-3) et obtient 6,3 g de produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,8% chloroforme).

Analyse : C<sub>35</sub> H<sub>49</sub> NO<sub>4</sub> (547,75)

Calculé : C% 76,74 H% 9,02 N% 2,56

35 Trouvé : 76,6 9,2 2,5

Stade B : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 5,83 g de produit obtenu au stade A dans 80 cm<sup>3</sup> de méthanol on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et 40 agite à 20°C pendant 50 minutes. On neutralise par addition de

soude N, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (75-25) et 5 obtient 3,81 g de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à  $3600\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1654\text{ cm}^{-1}$  (C=O), 1610-1595-1558 et  $1517\text{ cm}^{-1}$  ( $\Delta 4,9$  + bandes aromatiques),  $2240\text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ C).

- Les produits ci-après constituent des exemples d'autres
- 10 produits pouvant être obtenus par le procédé de l'invention :
- la  $11\beta$ -/4-(N-éthyl N-méthylamino) phényl/  $17\beta$ -hydroxy  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 174^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = +149^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=1%  $\text{CHCl}_3$ ))
  - la  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/N-méthyl 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/ $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 176^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = +133^\circ \pm 3^\circ$  -
  - 15 c = 0,8%  $\text{CHCl}_3$ );
  - le  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn- $17\beta$ -ol, isomère Z ( $F = 260^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = 141^\circ \pm 3,5^\circ$  -
  - c = 0,8%  $\text{CHCl}_3$ );
  - le  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl)
  - 20 estra 4,9-dièn- $17\beta$ -ol (isomère E) ( $F = 220^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = +164^\circ \pm 3,5^\circ$  -
  - c = 0,8%  $\text{CHCl}_3$ );
  - le N-oxyde de  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -(4-pyrrolidylphényl)  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 220^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = +88^\circ \pm 2,5^\circ$  - c=0,75%  $\text{CHCl}_3$ );
  - la  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) aminophényl/
  - 25  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +140^\circ \pm 3,5^\circ$  -
  - c = 0,5%  $\text{CHCl}_3$ );
  - le N-oxyde de  $11\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminoéthoxy) phényl/  $17\beta$ -hydroxy  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +60,5^\circ$  -
  - c = 1,2%  $\text{CHCl}_3$ );
  - 30 - le N-oxyde de  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/(N-méthyl) 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +103^\circ \pm 2,5^\circ$  -
  - c = 0,8%  $\text{CHCl}_3$ );
  - la  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-(N-méthyl N-triméthylsilylméthyl) amino-phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
  - 35 - la  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-(N-méthyl N-diméthylaminoéthyl) amino-phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
  - la  $17\beta$ -hydroxy  $11\beta$ -/4-(N-méthyl pipérazin-1-yl) phényl/  $17\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
  - la 17-hydroxyimino  $11\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-
  - 40 3-one. / $\alpha_D = +207,5^\circ \pm 3,5^\circ$  (c = 1%  $\text{CHCl}_3$ );

- le 3(E)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +195^\circ \pm 3^\circ - c = 1\% \text{ CHCl}_3$ );
- le 3(Z)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +163^\circ \pm 2,5^\circ - c = 0,6\% \text{ CHCl}_3$ ).

5

### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

#### Etude de l'activité des produits sur les récepteurs hormonaux.

##### Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat.

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs  
10 reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10m M-Saccharose 0,25 M, HCl ph 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon) L'homogénat est centrifugé pendant 10 mn à 800 g, à 0°C.

15 Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11 $\beta$ , 17 $\beta$  dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroïde se fixant  
uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10<sup>-6</sup>M. Ce surnageant  
20 est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 mn à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi, obtenu, sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes  
(0-2500. 10<sup>-9</sup>M) d'aldostérone froide ou du produit froid à  
25 étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

##### Récepteur androgène de la prostate de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g  
30 sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés; les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS).  
35 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 60 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant deux heures avec une concentration constante (T) de produit P (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -méthyl-estra-4,9,11-trien-3-one) en présence de concentrations croissantes  
40 (0 - 1000. 10<sup>-9</sup>M) soit de P froid, soit de testostérone



froide, soit du produit à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

#### Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

5 Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 µg d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés; les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS  
10 (Tris 10mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4)(1 g de tissu pour 50 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t), avec une concentration  
15 constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2500. 10<sup>-9</sup>M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque in-  
20 cubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

#### Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les ani-  
maux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogéné-  
25 isés à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithio-  
threitol 2mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS).  
L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C  
30 pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissan-  
tes (0 - 2500 . 10<sup>-9</sup>M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par  
35 la technique d'adsorption au charbon-dextran.

#### Récepteur estrogène de l'utérus de souris

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées; les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans  
40 une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25M HCl

pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentrations croissantes (0 - 1000.10<sup>-9</sup>M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

10 Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation  $I_{50} = (\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})/2$ .

$\frac{B}{T} \text{ max}$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \text{ min}$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10<sup>-9</sup>M).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation  $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$ .

30 Les résultats obtenus sont les suivants :

Produit de l'exemple d'incubation à 0°C	Minéralo corticoïde			Androgène			Progestogène			Glucocorticoïde			Estrogène		
	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H
4	-	-	0	-	-	20	74	-	640	-	270	265	0	-	-
17	-	-	0	-	-	68	81	-	351	-	279	235	0	-	-
14	-	-	-	-	-	0	41	-	250	-	46	94	0	-	-
8	-	-	0	-	-	14,7	81	-	268	-	212	167	0	-	-
10	-	-	0	-	-	32	78	-	467	-	254	292	0	-	-
11	-	-	0	-	-	9,8	6,3	-	8,3	-	9	14	0	-	-
16	-	-	1,7	-	-	29	129	-	166	-	283	259	0	-	-
12	-	-	0	-	-	2,8	0,6	-	0,4	-	5,3	6,2	0	-	-
6	-	-	0,8	-	-	7,3	10	-	4,3	-	171	118	0	-	-
20	-	-	-	-	-	2,2	1,1	-	2,5	-	7,8	5	0	-	-
22	-	-	0,3	-	-	8	175	-	843	-	178	221	0	-	-
29	-	-	0	-	-	4,6	15,2	-	38	-	79	104	0	-	-

Conclusion :

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 4, 17, 10, 16 et 22 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène, ainsi qu'une légère affinité pour le récepteur androgène. Par contre, ces produits ne présentent aucune activité sur les récepteurs minéralocorticoïde et estrogène.

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter une activité agoniste ou antagoniste des glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

II - Etude de l'activité anti-inflammatoire du produit de l'exemple 4.

L'activité antiinflammatoire a été recherchée selon le test classique du granulome.

Dans la technique utilisée, modification de la méthode de R. MEIER et Coll. (Experientia, 1950, 6, 469), des rats Wistar conventionnels femelles, pesant de 100 à 110 g, reçoivent une implantation de deux pellets de coton de 10 mg chacun sous la peau du thorax. Le traitement sous cutané qui commence aussitôt après cette implantation, dure 2 jours à raison de 2 injections par jour; seize heures après la dernière injection, soit le troisième jour, les animaux sont sacrifiés.

Les pellets, entourés de tissu de granulome formé, sont pesés à l'état frais, puis après séjour de dix-huit heures à 60°C : le poids du granulome est obtenu par déduction du poids initial du coton.

Les thymus sont également prélevés et pesés afin de déterminer l'activité thymolytique du produit .

A la dose de 50 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, le produit de l'exemple 4 ne montre aucun effet glucocorticoïde antiinflammatoire ou thymolytique.

III - Activité anti-glucocorticoïde.

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Daune et Coll dans Molecular Pharmacology 13, 948 - 955 (1977) "The relationship between glucocorticoid structure and effects upon thymocytes", pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant  $5.10^{-8}$  M de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le  
5  
10 filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 14, 8, 10, 11, 16, 6, 20 et 22  
15 s'opposent à cet effet.

Produit de l'exemple	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + Produit testé	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
4	$10^{-8}M$	30
	$10^{-7}M$	70
	$10^{-6}M$	90
14	$10^{-8}M$	18
	$10^{-7}M$	57
	$10^{-6}M$	*
8	$10^{-8}M$	22
	$10^{-7}M$	53
	$10^{-6}M$	*
10	$10^{-8}M$	57
	$10^{-7}M$	85
	$10^{-6}M$	*
11	$10^{-8}M$	14
	$10^{-7}M$	34
	$10^{-6}M$	75
16	$10^{-8}M$	28
	$10^{-7}M$	60
	$10^{-6}M$	99
6	$10^{-8}M$	5
	$10^{-7}M$	15
	$10^{-6}M$	83
20	$10^{-8}M$	4
	$10^{-7}M$	21
	$10^{-6}M$	50
22	$10^{-8}M$	16
	$10^{-7}M$	69
	$10^{-6}M$	*

\* A la dose de  $10^{-6}M$ , l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

0057115

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisé seul, les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion :

Les produits étudiés présentent une activité anti glucocorticoïde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

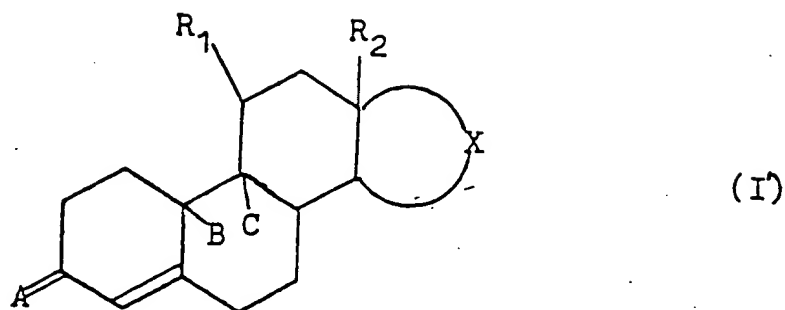
Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 4.....	50 mg
10 Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium)	
q.s. pour un comprimé terminé à.....	120 mg.

## Revendications :

## 1) - Les composés de formule (I')

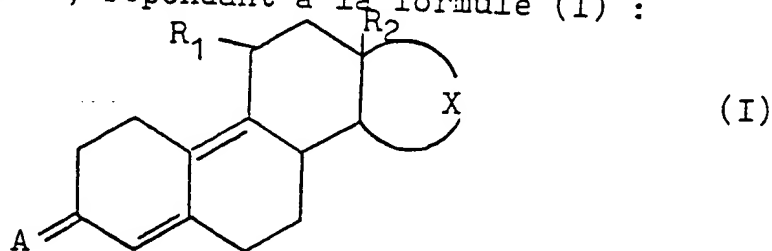


dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement  $C = A$  en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Oalc}_1 \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{O-CO-alc}_2 \end{array}$ , un groupement

$C = \text{NOH}$ , un groupement  $C = \text{NO-alc}_3$ , ou un groupement  $\text{CH}_2$ ,  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  et  $\text{alc}_3$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :

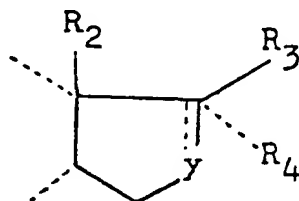




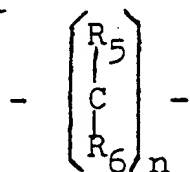
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X et A sont définis comme à la revendication 1.

3) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels  $R_2$  représente un radical méthyle.

4) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :

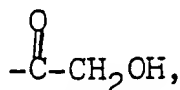


10 dans lequel  $R_2$  conserve la même signification que dans la revendication 1, 2 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



dans lequel n re-

présente le nombre 1 ou 2,  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,  $R_6$ , identique ou différent de  $R_5$ , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour  $R_5$  et peut également représenter un radical hydroxyle,  $R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH,  $Oalc_4$ ,  $O-CO-alc_5$ ,  $alc_4$  et  $alc_5$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical

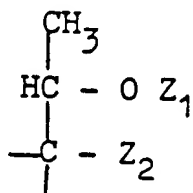


soit un radical  $-COCH_2OCOalc_6$ , dans lequel  $alc_6$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $CO-CO_2H$ , ou

CO-CO<sub>2</sub>-alc<sub>7</sub> dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical



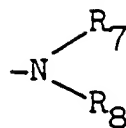
- un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N, soit R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un radical



- dans lequel Z<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z<sub>2</sub> un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

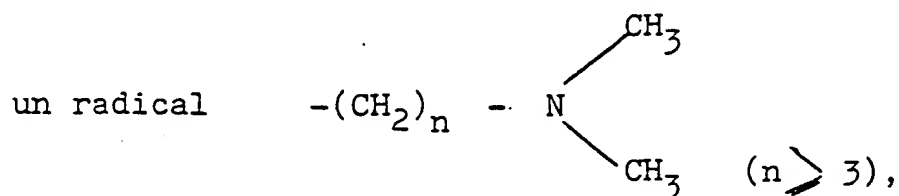
- 5) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 4, pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.
- 6) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lesquels C = A représente un groupement oxo.
- 7) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.
- 8) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.
- 9) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.
- 10) Les composés de formule (I') tels que définis à la reven-

dication 7, pour lesquels  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine

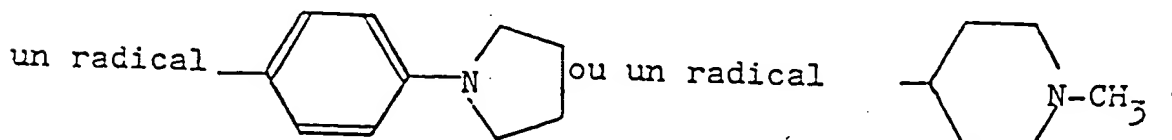
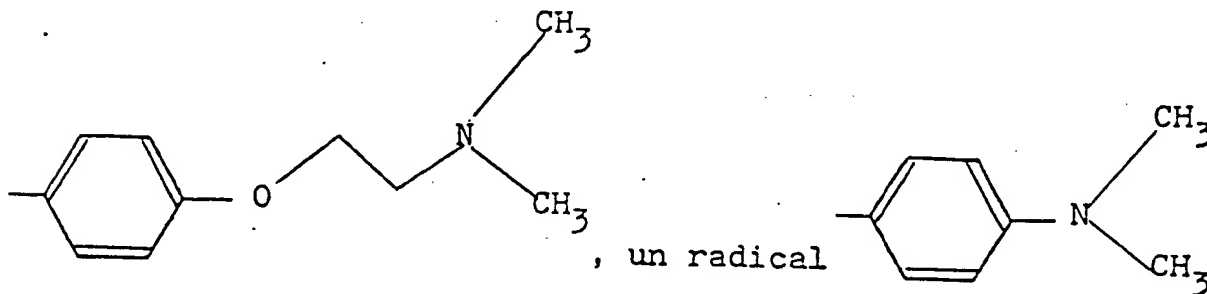


dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

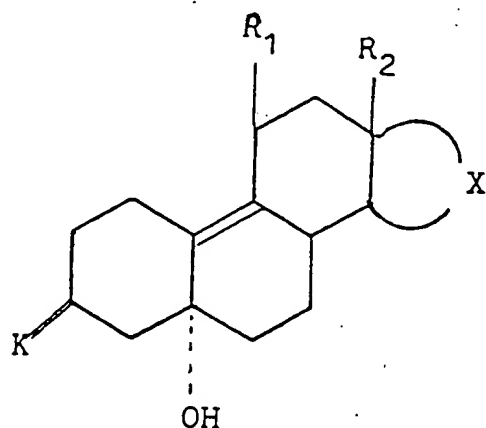
11) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour lesquels  $R_1$  représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,



15 un radical :



- 12) Les composés de formule (I'), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lesquels  $R_1$  comporte un atome d'azote oxydé.
- 13) L'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :
- 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl/17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
  - 11 $\beta$ -(4-diméthyl amino phényl)17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
  - 10 - N-oxyde du 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
  - N-oxyde du 21-chloro 9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)(17 $\alpha$ )19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one ;
  - 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
  - 15 - N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.
- 14) A titre de médicaments, les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 15) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14.
- 16) - Procédé de préparation des composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

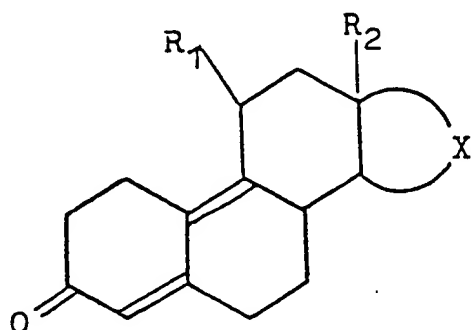


(II)

dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

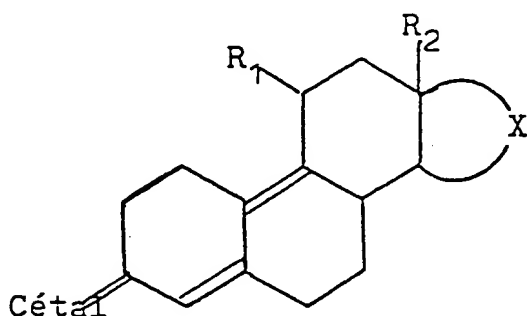
$R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule ( $I'_A$ ) :

5

( $I'_A$ )

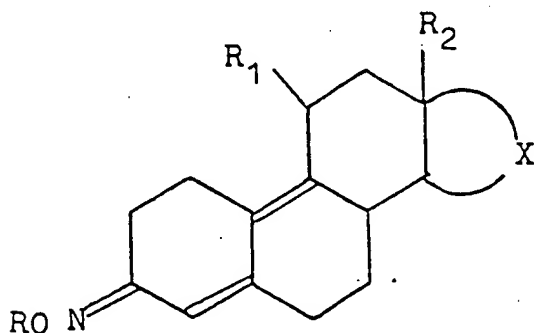
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule ( $I'_B$ ) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

10

( $I'_B$ )

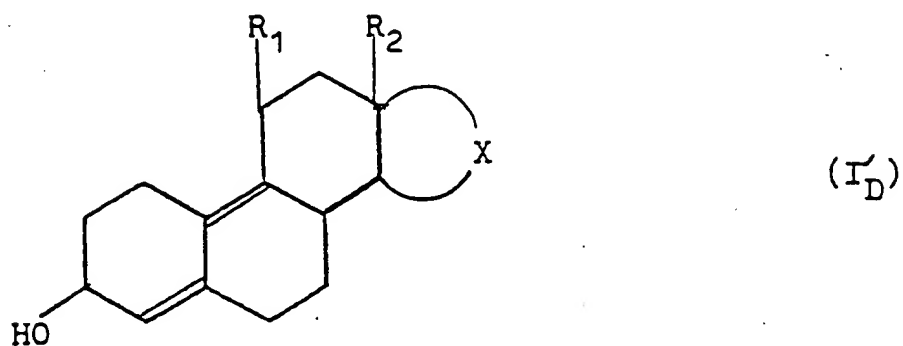
soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2 OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2 O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification de la revendication 1, pour obtenir le composé de formule ( $I'_C$ ) :

15

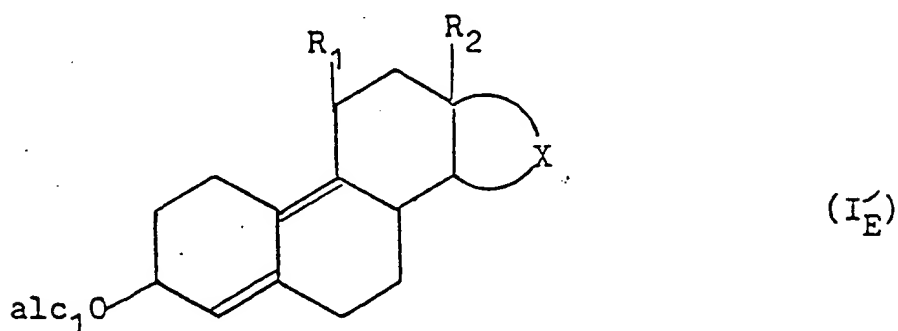
( $I'_C$ )

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un grou-

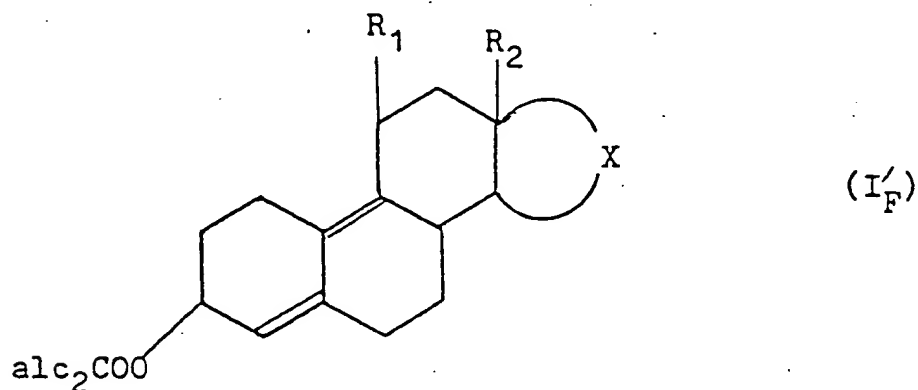
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'<sub>D</sub>)



5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc<sub>1</sub> pour obtenir un composé de formule (I'<sub>E</sub>)



ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible  
10 d'introduire le groupement CO alc<sub>2</sub> dans lequel alc<sub>2</sub> conserve la signification de la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I'<sub>F</sub>) :



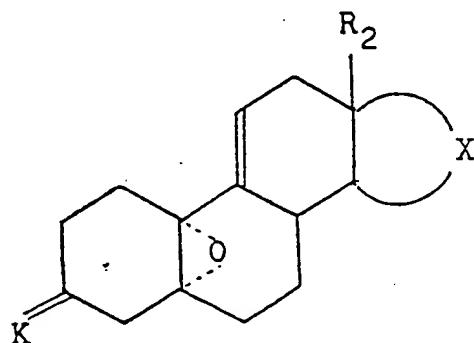
ou, composé de formule (I'<sub>A</sub>), que l'on transforme, le cas  
15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

C=A représente un groupement  $\text{CH}_2$  et, composé de formules  $(\text{I}'_A)$ ,  $(\text{I}'_B)$ ,  $(\text{I}'_C)$ ,  $(\text{I}'_D)$ ,  $(\text{I}'_E)$  ou  $(\text{I}'_F)$  que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir

- 5 soit, si le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11 $\beta$  un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical  $\text{R}_1$  ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un
- 10 pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical  $\text{R}_1$  et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour
- 15 obtenir un sel.

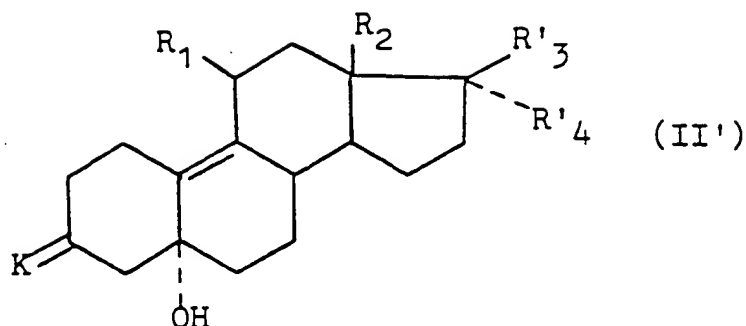
17 ) - Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de départ utilisé est un composé dans lequel X est défini comme dans la revendication 4.

- 20 18) - Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III)



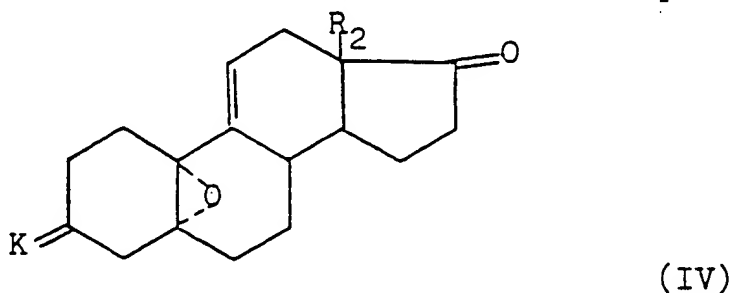
(III)

- à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par
- 25 les composés de formule  $(\text{R}_1)_2 \text{Cu Li}$ , de formule  $\text{R}_1 \text{Mg Hal}$  et de formule  $\text{R}_1 \text{Li}$ , dans laquelle  $\text{R}_1$  conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.
- 30 19) Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),

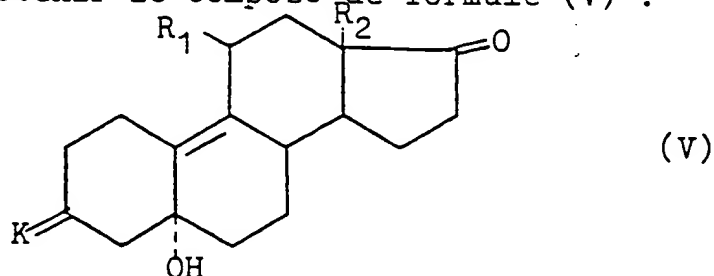


dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et  $K$  sont définis comme dans la revendication 16,  $R'_3$  représente un radical hydroxy ou un radical  $OR_e$ , dans lequel  $R_e$  représente le reste  $alc_4$  d'un groupement éther ou  $COalc_5$  d'un groupement ester,  $alc_4$  et  $alc_5$  étant définis comme à la revendication 4 et  $R'_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :

10



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2CuLi$ , de formule  $R_1MgHal$  et de formule  $R_1Li$ , dans laquelle  $R_1$  et  $Hal$  sont définis comme à la revendication 18, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organo-métallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le



composé 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organo-métallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

20) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 16.

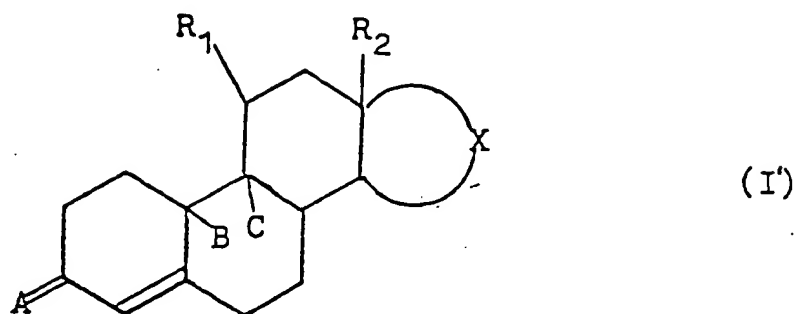
21) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (V) définis à la revendication 19.

22) A titre de produits industriels nouveaux, les produits dont les noms suivent :

- le 11 $\beta$ -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- 20 - le 11 $\beta$ -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 11 $\beta$ -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- 25 - le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol,
- 30 - le 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol.
- la 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -/1-propynyl/ estr-9(11)-èn 17 $\beta$ -ol.

## Revendications :

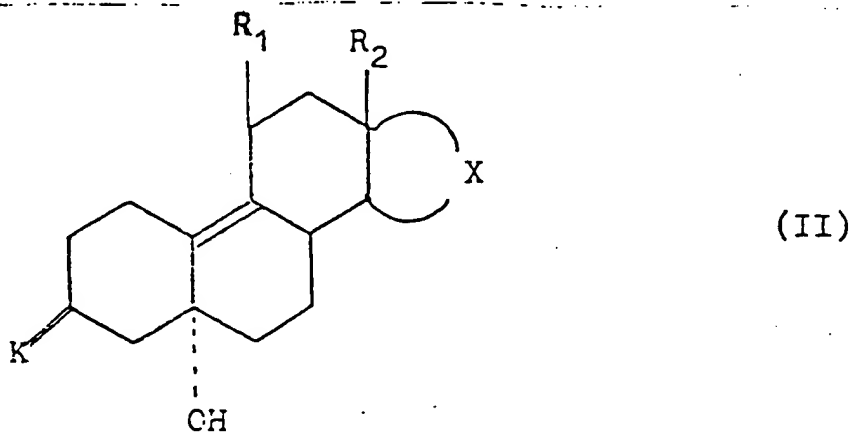
1.- Procédé de préparation des composés de formule (I') :



dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome 5 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur 10 d'insaturation, le groupement  $C = A$  en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Oalc}_1 \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{O-CO-alc}_2 \end{array}$ , un groupement

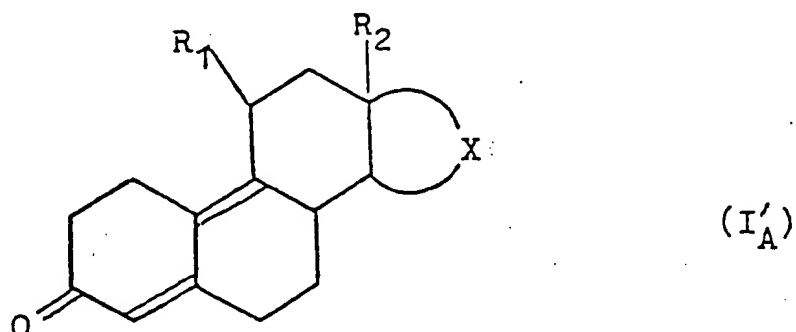
$C = \text{NOH}$ , un groupement  $C = \text{NO-alc}_3$ , ou un groupement  $\text{CH}_2$ ,  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  et  $\text{alc}_3$  représentant un radical alkyle renfermant de 15 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

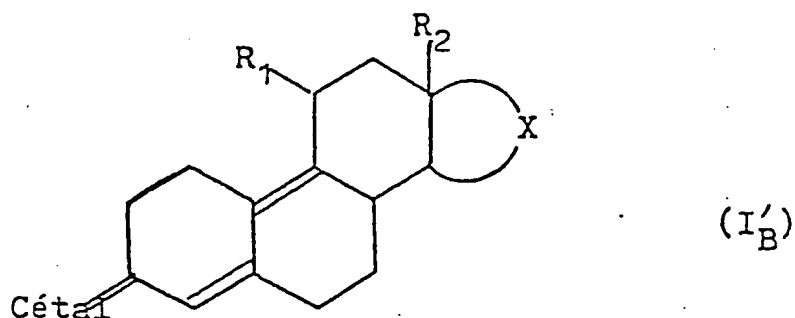
$R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule ( $I'_A$ ) :

5



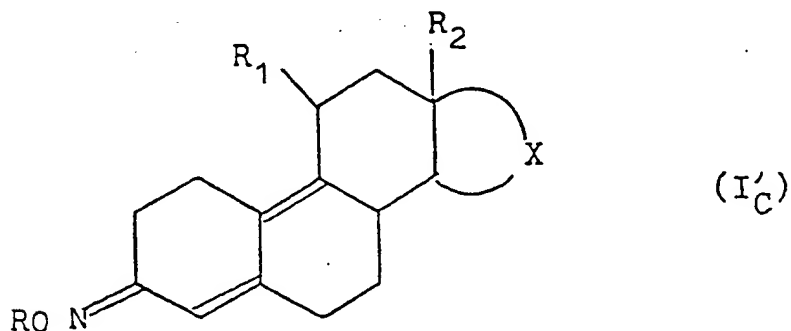
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétylisation pour obtenir le composé de formule ( $I'_B$ ) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétyl,

10



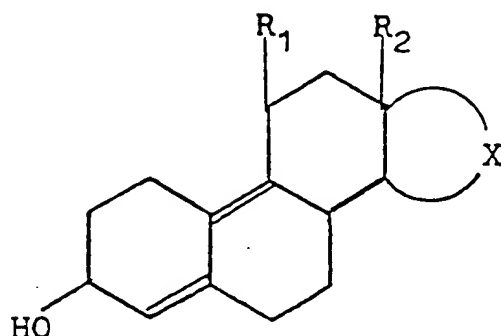
soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2 OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2 O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule ( $I'_C$ ) :

15

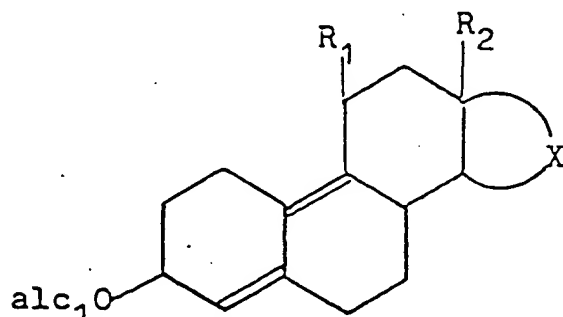


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $alc_3$ ,

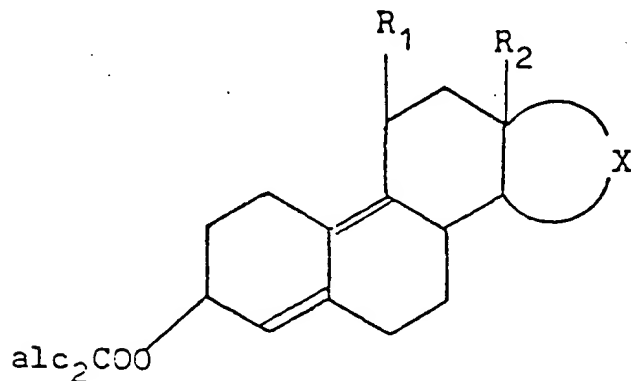
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'<sub>D</sub>)

(I'<sub>D</sub>)

5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc<sub>1</sub> pour obtenir un composé de formule (I'<sub>E</sub>)

(I'<sub>E</sub>)

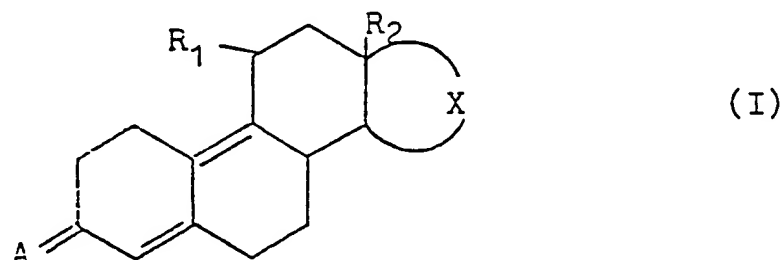
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible  
10 d'introduire le groupement CO alc<sub>2</sub> dans lequel alc<sub>2</sub> conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'<sub>F</sub>) :

(I'<sub>F</sub>)

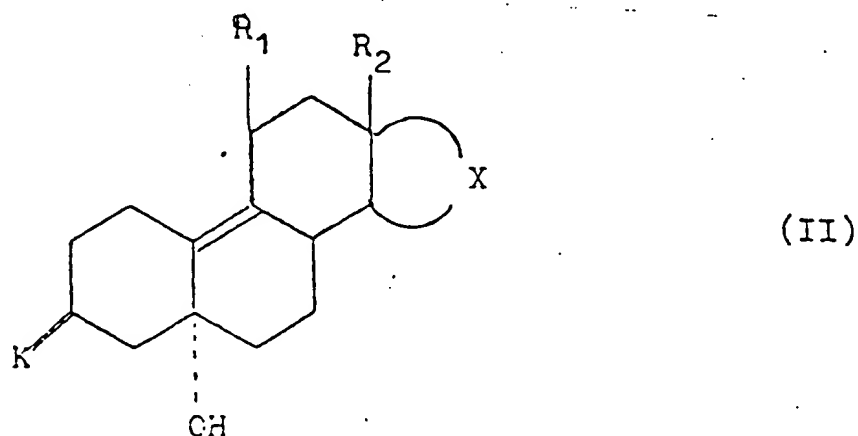
ou, composé de formule (I'<sub>A</sub>), que l'on transforme, le cas  
15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

C=A représente un groupement  $\text{CH}_2$  et, composé de formules  $(\text{I}'_A)$ ,  $(\text{I}'_B)$ ,  $(\text{I}'_C)$ ,  $(\text{I}'_D)$ ,  $(\text{I}'_E)$  ou  $(\text{I}'_F)$  que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote, un dérivé  
 5 comportant en  $11\beta$  un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical  $\text{R}_1$  ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical  $\text{R}_1$   
 10 comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical  $\text{R}_1$  et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

- 15 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule  $(\text{I}')$ , tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule  $(\text{I})$  :

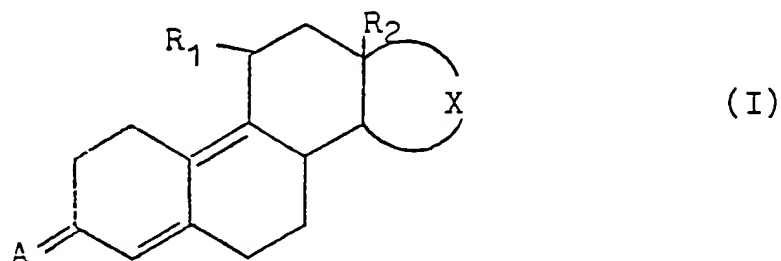


dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , X et A sont définis comme à la revendica-  
 20 tion 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale  $(\text{II})$  :

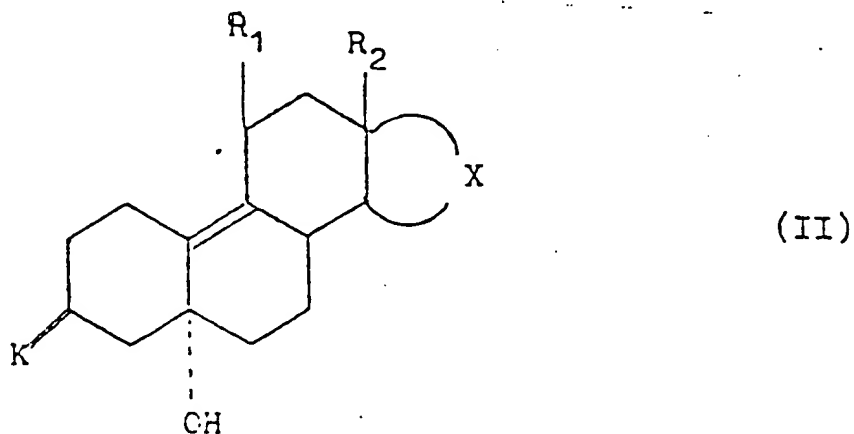


dans laquelle X représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

- C=A représente un groupement  $\text{CH}_2$  et, composé de formules  $(\text{I}'_A)$ ,  $(\text{I}'_B)$ ,  $(\text{I}'_C)$ ,  $(\text{I}'_D)$ ,  $(\text{I}'_E)$  ou  $(\text{I}'_F)$  que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical  $\text{R}_1$  comporte un atome d'azote, un dérivé
- 5 comportant en 11 $\beta$  un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical  $\text{R}_1$  ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical  $\text{R}_1$
- 10 comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical  $\text{R}_1$  et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.
- 15 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :



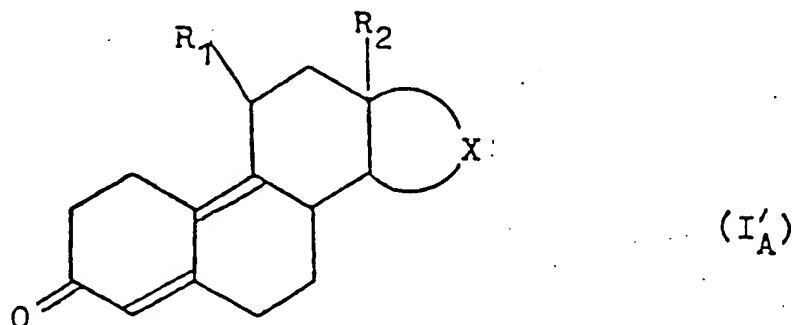
- dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , X et A sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule
- 20 générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué

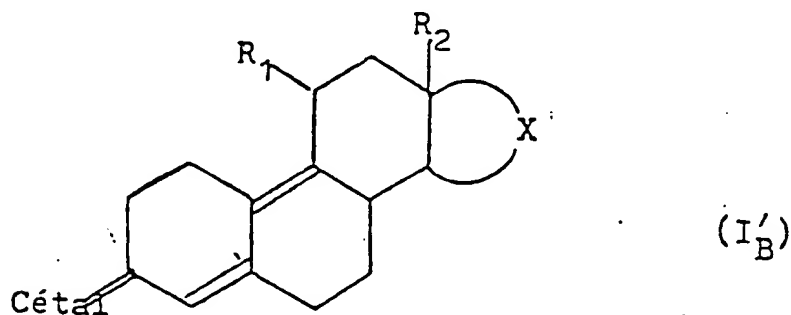
$R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule ( $I'_A$ ) :

5



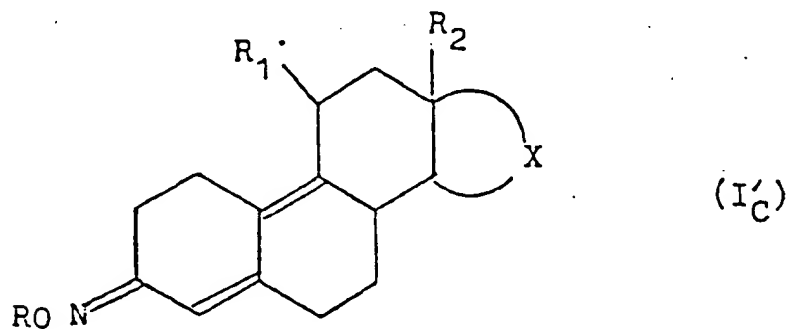
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de acétalisation pour obtenir le composé de formule ( $I'_B$ ) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

10



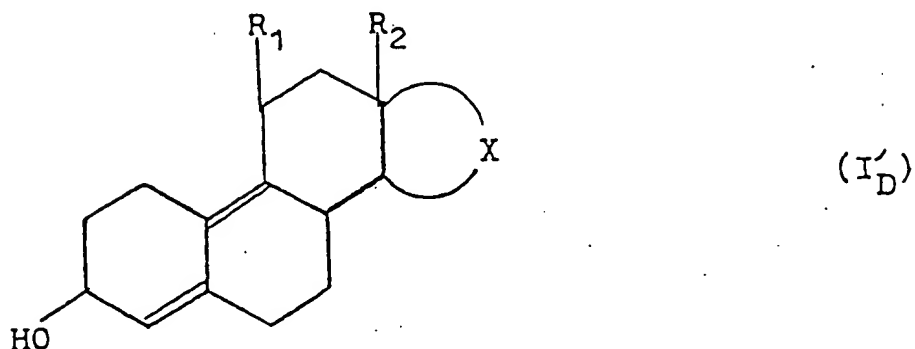
soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2 OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2 O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule ( $I'_C$ ) :

15

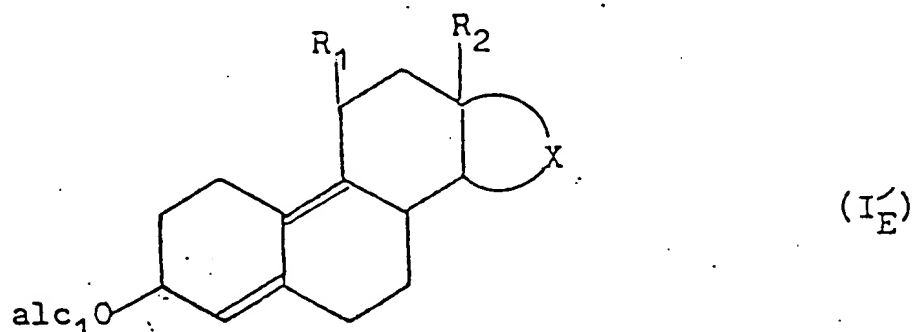


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $alc_3$ ,

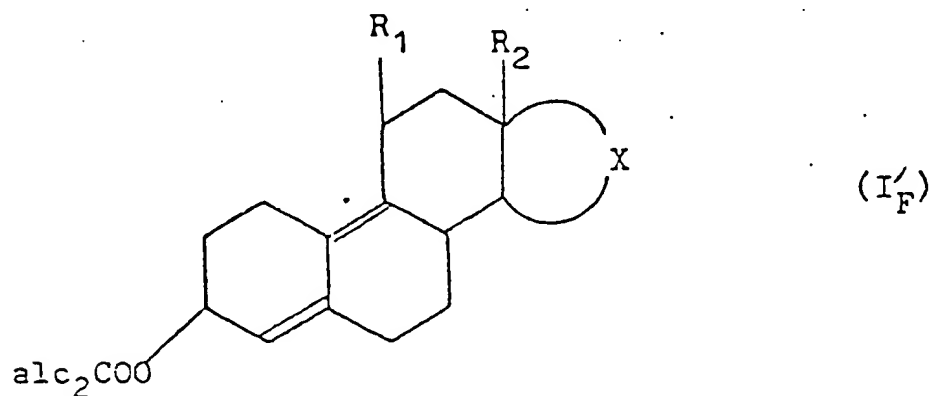
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'<sub>D</sub>)



5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérisation susceptible d'introduire le radical alc<sub>1</sub> pour obtenir un composé de formule (I'<sub>E</sub>)



ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible  
10 d'introduire le groupement CO alc<sub>2</sub> dans lequel alc<sub>2</sub> conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'<sub>F</sub>) :



ou, composé de formule (I'<sub>A</sub>), que l'on transforme, le cas  
15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel



C=A représente un groupement  $\text{CH}_2$  et, composé de formules  $(\text{I}'_A)$ ,  $(\text{I}'_B)$ ,  $(\text{I}'_C)$ ,  $(\text{I}'_D)$ ,  $(\text{I}'_E)$  ou  $(\text{I}'_F)$  que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle  $\text{R}_2$  représente un radical méthyle.

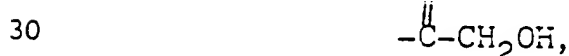
4.- Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule



dans lequel  $\text{R}_2$  conserve la même signification que dans la revendication 1 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



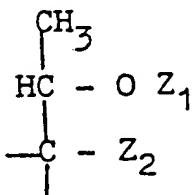
présente le nombre 1 ou 2,  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,  $\text{R}_6$ , identique ou différent de  $\text{R}_5$ , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour  $\text{R}_5$  et peut également représenter un radical hydroxyle,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH,  $\text{Oalc}_4$ ,  $\text{O-CO-alc}_5$ ,  $\text{alc}_4$  et  $\text{alc}_5$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical  $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$ , dans lequel  $\text{alc}_6$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $\text{CO-CO}_2\text{H}$ , ou

CO-CO<sub>2</sub>-alc<sub>7</sub> dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{O}, \end{array}$  soit un radical  $\begin{array}{c} \text{NHalc}_8 \\ | \\ -\text{C}=\text{O}, \end{array}$  dans lequel alc<sub>8</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , soit R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un radical



dans lequel Z<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z<sub>2</sub> un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

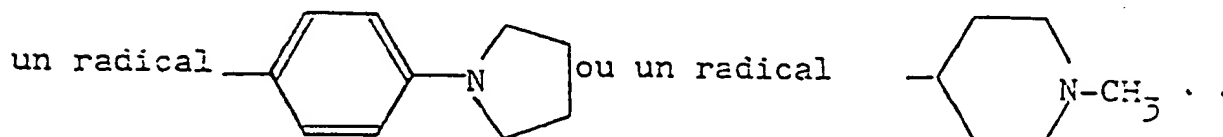
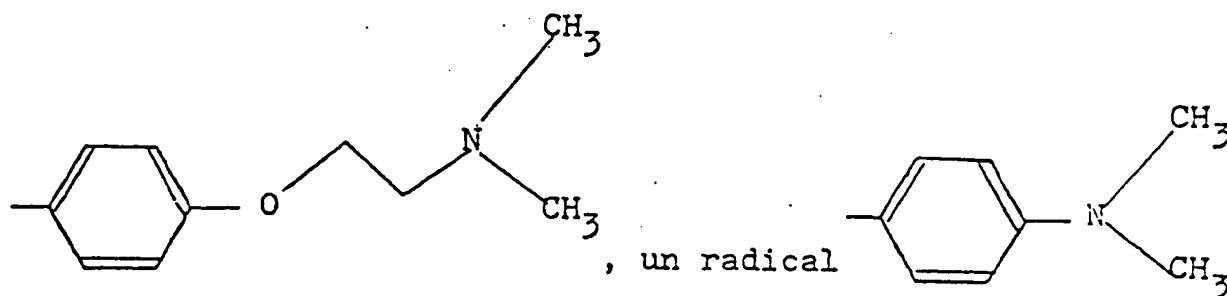
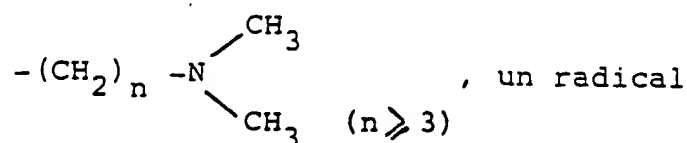
6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R<sub>1</sub> est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical

aryle ou aralkyle portant une fonction amine  $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_8 \end{array}$ , dans la-

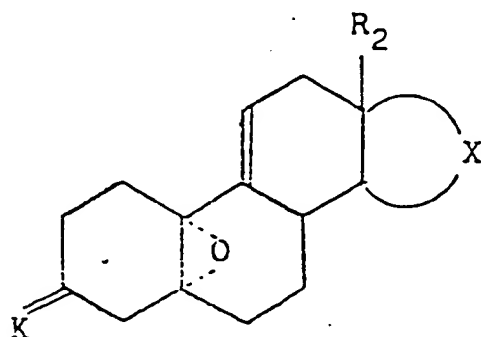
quelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire

ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical 2, 3 ou 4-pyridine, un radical



8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour la préparation des composés de formule (I), telle que définie à la revendication 2.

9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :

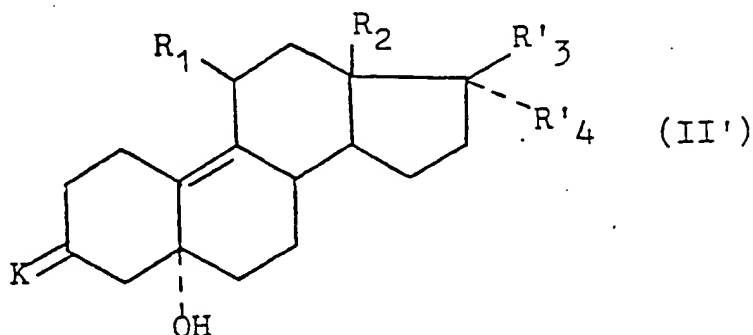


(III)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 Mg Hal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  conserve la même signification

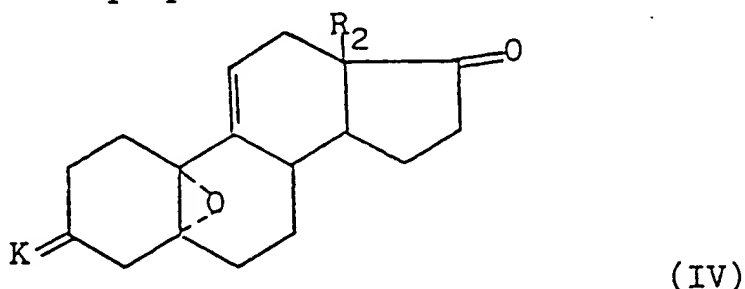
que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



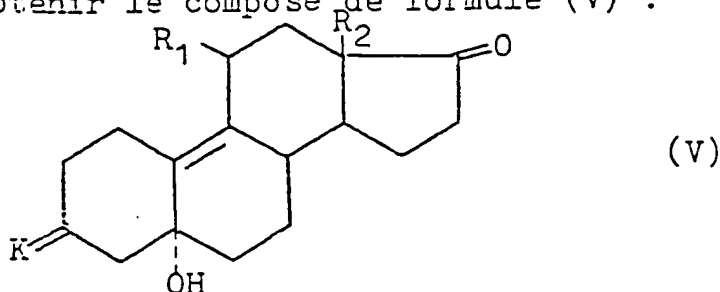
dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et  $K$  sont définis comme dans la revendication 1,  $R'_3$  représente un radical hydroxy ou un radical  $OR_e$ , dans lequel  $R_e$  représente le reste  $alc_4$  d'un groupement éther ou  $COalc_5$  d'un groupement ester,  $alc_4$  et  $alc_5$  étant définis comme à la revendication 1 et  $R'_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de

15 formule (IV) :



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2CuLi$ , de formule  $R_1MgHal$  et de formule  $R_1Li$ , dans laquelle  $R_1$  et Hal sont définis comme à la

20 revendication 9, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action

d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organo-métallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, 5 soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organo-métallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, et que, le cas 10 échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à 15 l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :

- 20 - 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl]/17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 11 $\beta$ -(4-diméthyl amino phényl)17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 25 (17 $\alpha$ )19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)(17 $\alpha$ )19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one ;
- 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 30 - N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.